

Медицинский вестник Башкортостана

Научно-практический журнал
Том 16, № 1 (91) Январь-Февраль 2021 г.

Редакционная коллегия

Гл. редактор - чл.-кор. РАН, акад. АН РБ, проф. В.М.Тимербулатов

Заместители главного редактора: проф. А.А. Бакиров; акад. АН РБ, проф. А.Б.Бакиров;

чл.-кор. АН РБ, проф. Ф.Х.Камилов, чл.-кор. РАН, проф. В.Н.Павлов

Члены редакционной коллегии: проф. Э.Н.Ахмадеева, проф. В.Ш.Вагапова, акад. АН РБ, проф. Ш.Х.Ганцев, проф. А.Ж.Гильманов, проф. А.А.Гумеров, проф. Д.А.Еникеев, проф. Ш.З.Загидуллин, проф. В.А.Катаев, проф. С.А.Мещерякова, проф. Т.И.Мустафин, проф. М.А.Нартайлаков, проф. Ф.А.Халиуллин, проф. А.Г.Хасанов, проф. С.В.Чуйкин, проф. В.Л.Юлдашев.

Редакционный совет

Акад. РАН, проф. Р.С.Акчурин (Москва); чл.-кор. РАН, проф. Ю.Г.Аляев (Москва); проф. И.Ф.Ахтямов (Казань); проф. В.В.Базарный (Екатеринбург); акад. РАН, проф. Л.А.Бокерия (Москва); проф. Р.Г.Валинуров (Уфа); проф. В.В.Викторов (Уфа); проф. Р.С.Гараев (Казань); проф. Л.Т.Гильмутдинова (Уфа); акад. РАН, проф. М.И.Давыдов (Москва); проф. Н.Ш.Загидуллин (Уфа); проф. В.Зельман (США); проф. И.Э.Июшин (Москва); проф. Э.А.Казачкова (Челябинск); проф. А.В.Капишиников (Самара); проф. Н.А.Кириянов (Ижевск); проф. М.Клейн (США); проф. И.В.Клюшкин (Казань); чл.-кор. РАН, проф. В.Л.Коваленко (Челябинск); акад. РАН, проф. Г.П.Котельников (Самара); проф. И.С.Липатов (Самара); проф. Л.С.Логугова (Москва); акад. РАН, проф. О.Б.Лоран (Москва); проф. А.Май (Германия); проф. Б.Ш.Минасов (Уфа); проф. Э.Р.Мулдашев (Уфа); проф. Р.Б.Мумладзе (Москва); проф. А.Г.Муталов (Уфа); чл.-кор. НАМН Украины, проф. Л.В.Новицкая-Усенко (Украина); акад. РАН, проф. В.В.Новицкий (Томск); проф. Л.И.Ратникова (Челябинск); проф. Л.М.Рошаль (Москва); проф. Р.А.Салеев (Казань); проф. Н.С.Стрелков (Ижевск); проф. Т.Н.Трофимова (Санкт-Петербург); чл.-кор. РАН, проф. А.В.Тутельян (Москва); чл.-кор. РАН, проф. И.Н.Тюренок (Волгоград); проф. Удо Обертале (Германия); проф. А.К.Усович (Беларусь); проф. В.Х.Фазылов (Казань); проф. А.А.Фокин (Челябинск); проф. Р.Функ (Германия); проф. Р.А.Хасанов (Уфа); чл.-кор. РАН, проф. Б.Д.Цыганков (Москва); акад. РАН, проф. Е.И.Чазов (Москва); акад. РАН, проф. В.А.Черешнев (Екатеринбург); проф. С.В.Чурашов (Санкт-Петербург); акад. РАН, проф. А.Г.Чучалин (Москва); акад. РАН, проф. В.Б.Шадлинский (Азербайджан); проф. С.Н.Щербо (Москва).

**Решением Президиума Высшей аттестационной комиссии Минобрнауки России
журнал включен в перечень рецензируемых научных изданий,
в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций
на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук**

Адрес редакции, издателя,
типографии:
450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3.
Телефон (347) 272-73-50
E-mail: mvb_bsmu@mail.ru
<http://mvb-bsmu.ru/>

Зав. редакцией -
Научный редактор -
Технический редактор -
Художественный редактор -
Корректор -
Корректор-переводчик -

доц. Д.Ю. Рыбалко
доц. А.Н. Ишмухаметова
к.м.н. И.М. Насибуллин
Н.И. Ровнейко
Н.А. Брагина
к.ф.н. О.А. Майорова

Дата выхода: 25.02.2021
Формат 60×84¹/₈
Условных печатных листов – 16,39
Заказ № 28
Тираж 500 экз.
12+
Цена 583,33 руб.

Зарегистрирован федеральной службой по надзору в сфере связи,
информационных технологий и массовых коммуникаций
(Роскомнадзор) – свидетельство о регистрации средства массовой
информации ПИ № ФС77-69728 от 5 мая 2017

Подписной индекс в каталоге «Почта России» **80133**

ISSN 1999-6209

FEDERAL STATE BUDGETARY EDUCATIONAL INSTITUTION OF HIGHER EDUCATION
«BASHKIR STATE MEDICAL UNIVERSITY» OF THE MINISTRY OF HEALTH OF THE RUSSIAN
FEDERATION
HEALTH MINISTRY OF THE REPUBLIC OF BASHKORTOSTAN
FEDERAL STATE SCIENTIFIC ESTABLISHMENT
UFA RESEARCH INSTITUTE OF OCCUPATIONAL MEDICINE AND HUMAN ECOLOGY

BASHKORTOSTAN MEDICAL JOURNAL

Scientific Publication

Volume 16, Number 1 (91), January-February, 2021

Editorial Board:

Editor-in-Chief – Prof. V.M.Timerbulatov, corresponding member of the Russian Academy of Sciences, academician of the Academy of Sciences of Bashkortostan

Associate Editors: Prof. A.A.Bakirov; Prof. A.B.Bakirov, academician of the Academy of Sciences of Bashkortostan; Prof. F.Kh.Kamilov, corresponding member of the Academy of Sciences of Bashkortostan; Prof. V.N.Pavlov, corresponding member of the Russian Academy of Sciences

Editorial Director – Assoc. Prof. D.Yu.Rybalko

Editorial Board Members: Prof. E.N.Akhmadeyeva; Prof. V.Sh.Vagapova; Prof. Sh.Kh.Gantsev, academician of the Academy of Sciences of Bashkortostan; Prof. A.Zh. Gilmanov; Prof. A.A.Gumerov; Prof. D.A.Enikeev; Prof. Sh.Z.Zagidullin; Prof. V.A.Kataev; Prof. S.A. Meshcheryakova, Prof. T.I.Mustafin; Prof. M.A.Nartailakov; Prof. F.A.Khaliullin; Prof. A.G.Khasanov; Prof. S.V.Chuykin; Prof. V.L.Yuldashev

Editorial Committee:

Prof. R.S.Akchurin, academician of the Russian Academy of Sciences (Moscow); Prof. Yu.G.Alyayev, corresponding member of the Russian Academy of Sciences (Moscow); Prof. I.F.Akhtyamov (Kazan); Prof. V.V.Bazarniy (Ekaterinburg); Prof. L.A.Bokeria, academician of the Russian Academy of Sciences (Moscow); Prof. R.G. Valinurov (Ufa); Prof. V.V. Viktorov (Ufa); Prof. R.S.Garaev (Kazan); Prof. L.T.Gilmudinova (Ufa); Prof. M.I.Davydov, academician of the Russian Academy of Sciences, academician of the Russian Academy of Sciences (Moscow); Prof. N.Sh.Zagidullin (Ufa); Prof. V.Zelman (USA); Prof. I.E.Ioshin (Moscow); Prof. E.A.Kazachkova (Chelyabinsk); Prof. A.V.Kapishnikov (Samara); Prof. N.A.Kir'yanov (Izhevsk); Prof. M. Klain (USA); Prof. I.V.Klyushkin (Kazan); Prof. V.L.Kovalenko, corresponding member of the Russian Academy of Sciences (Chelyabinsk); Prof. G.P.Kotelnikov, academician of the Russian Academy of Sciences (Samara); Prof. I.S.Lipatov (Samara); Prof. L.S.Logutova (Moscow); Prof. O.B.Loran, academician of the Russian Academy of Sciences (Moscow); Prof. A.May (Germany); Prof. B.Sh.Minasov (Ufa); Prof. E.R.Muldashev (Ufa); Prof. R.B.Mumladze (Moscow); Prof. A.G.Mutalov (Ufa); Prof. L.V.Novitskaya-Usenko (Ukraine); Prof. V.V.Novitski, academician of the Russian Academy of Sciences (Tomsk); Prof. L.I.Ratnikova (Chelyabinsk); Prof. L.M.Roshal (Moscow); Prof. R.A.Saleev (Kazan); Prof. N.S.Strelkov (Izhevsk); Prof. T.N.Trofimova (St. Petersburg); Prof. A.V.Tutel'yan, corresponding member of the Russian Academy of Sciences (Moscow); Prof. I.N.Tyurenkov, corresponding member of the Russian Academy of Sciences (Volgograd); Prof. Udo Obertacke (Germany); Prof. A.K.Usovich (Belarus); Prof. V.Kh.Fazylov (Kazan); Prof. A.A.Fokin (Chelyabinsk); Prof. R.Funk (Germany); Prof. R.A.Khasanov (Ufa); Prof. B.D.Tsygankov, corresponding member of the Russian Academy of Sciences (Moscow); Prof. E.I.Chazov, academician of the Russian Academy of Sciences, academician of the Russian Academy of Sciences (Moscow); Prof. V.A.Chereshnev, academician of the Russian Academy of Sciences, (Ekaterinburg); Prof. S.V.Churashov (St. Petersburg); Prof. A.G.Chuchalin, academician of the Russian Academy of Sciences (Moscow); Prof. V.B.Shadlinskiy, academician of the Russian Academy of Sciences (Azerbaijan); Prof. S.N.Scherbo (Moscow).

**According to the decision of the Presidium of State Commission for Academic Degrees and Titles
of the Ministry of Education and Science of the Russian Federation**

Bashkortostan Medical Journal is entitled to publish fundamental scientific results of doctoral and candidate's theses.

Editorial Office:

3 Lenin str., Ufa 450008
Republic of Bashkortostan
Russian Federation
Tel.: (347) 272-73-50
E-mail: mvb_bsmu@mail.ru

Scientific Editor	Assoc. Prof. A.N. Ishmukhametova
Technical Editor	I.M. Nasibullin, Candidate of Medical Sciences
Art Editor	N.I. Rovneyko
Russian editing	N.A. Bragina
English editing	O.A. Mayorova, Candidate of Philological Sciences
	http://mvb-bsmu.ru/

ISSN 1999-6209

© BSMU Publishing House, 2021

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced by electronic or other means or transmitted in any form, without the permission of the publisher

СОДЕРЖАНИЕ

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

- Н.Э. Закирова, Д.Ф. Низамова, А.Н. Закирова, И.Е. Николаева
ВЛИЯНИЕ АЛЬДОСТЕРОНА НА РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ МИОКАРДА У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ ИШЕМИЧЕСКОГО ГЕНЕЗА 5
- N.E. Zakirova, D.F. Nizamova, A.N. Zakirova, I.E. Nikolaeva
EFFECT OF ALDOSTERONE ON MYOCARDIAL REMODELING IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE OF ISCHEMIC ORIGIN
- Ю.И. Кухарская, П.Л. Володин, Е.В. Иванова
ОПТИЧЕСКАЯ КОГЕРЕНТНАЯ ТОМОГРАФИЯ В РЕЖИМЕ АНГИОГРАФИИ В ПЕРВИЧНОЙ ДИАГНОСТИКЕ МАКУЛЯРНОГО ОТЕКА ВСЛЕДСТВИЕ ОККЛЮЗИИ ВЕТВИ ЦЕНТРАЛЬНОЙ ВЕНЫ СЕТЧАТКИ 12
- Yu.I. Kukharskaya, P.L. Volodin, E.V. Ivanova
OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY IN ANGIOGRAPHY MODE IN THE DIAGNOSIS OF MACULAR EDEMA DUE TO THE BRANCH RETINAL VEIN OCCLUSION
- К.М. Атаянц, Т.Е. Курманбаев, Ю.Л. Тимошкова, А.А. Шмидт, М.В. Кубасов, А.А. Кузеньязов
КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ МИОМЫ МАТКИ У ПАЦИЕНТОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА 16
- K.M. Atayants, T.E. Kurmanbaev, Yu.L. Timoshkova, A.A. Shmidt, M.V. Kubasov, A.A. Kuzheniyazov
CLINICAL AND MORPHOLOGICAL FEATURES OF UTERINE FIBROID IN PATIENTS OF REPRODUCTIVE AGE
- К.В. Корочина, Т.В. Чернышева, И.Э. Корочина, Л.Р. Тенчурина, Г.Э. Кузнецов
КЛИНИЧЕСКИЕ МАНИФЕСТАЦИИ И КОМОРБИДНЫЙ ФОН У ПАЦИЕНТОВ С ГОНАРТРОЗОМ ВОЗРАСТНОГО, ПОСТТРАВМАТИЧЕСКОГО, МЕТАБОЛИЧЕСКОГО И СМЕШАННОГО ГЕНЕЗОВ 20
- K.V. Korochina, T.V. Chernysheva, I.E. Korochina, L.R. Tenchurina, G.E. Kuznetsov
CLINICAL MANIFESTATIONS AND COMORBIDITY IN PATIENTS WITH AGE-RELATED, POSTTRAUMATIC, METABOLIC AND MIXED GENESIS OF GONARTHROSIS
- М.В. Тимербулатов, Л.Н. Какаулина, В.М. Тимербулатов, Ш.В. Тимербулатов, Ш.А. Тимерханов, В.А. Руденко
ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ КЛАССИФИКАЦИИ VALTNAZAR В УЛЬТРАЗВУКОВОЙ ДИАГНОСТИКЕ ОСТРОГО ПАНКРЕАТИТА ДЛЯ ОЦЕНКИ ТЯЖЕСТИ ЗАБОЛЕВАНИЯ 28
- M.V. Timerbulatov, L.N. Kakaulina, V.M. Timerbulatov, Sh.V. Timerbulatov, Sh.A. Timerkhanov, V.A. Rudenko
POSSIBILITIES OF E.J.BALTAZAR CLASSIFICATION IN ULTRASOUND DIAGNOSTICS OF ACUTE PANCREATITIS FOR PREDICTION OF ITS SEVERITY
- А.К. Имаева, С.Р. Половинкина, Э.Р. Батыршина
ОСТРЫЙ ПАНКРЕАТИТ: ДИНАМИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ И СМЕРТНОСТИ В РЕСПУБЛИКЕ БАШКОРТОСТАН 33
- A.K. Imaeva, S.R. Polovinkina, E.R. Bатыrshina
ACUTE PANCREATITIS: DYNAMIC CHANGES OF MORBIDITY AND MORTALITY IN THE REPUBLIC OF BASHKORTOSTAN
- Н.А. Суздальцева, Т.В. Суздальцева, Д.А. Валишин
ХАРАКТЕРИСТИКА АНТИТЕЛ IGG К АНТИГЕНАМ ВИРУСА ЭПШТЕЙНА-БАРРА ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ФЕНОТИПАХ ХРОНИЧЕСКОЙ РЕСПИРАТОРНОЙ ПАТОЛОГИИ 37
- N.A. Suzdaltseva, T.V. Suzdaltseva, D.A. Valishin
CHARACTERISTICS OF IGG CLASS ANTIBODY TO EPSTEIN-BARR VIRUS ANTIGENS IN VARIOUS PHENOTYPES OF CHRONIC RESPIRATORY PATHOLOGY
- А.Ф. Биглова, О.В. Галимов, Г.И. Вагизова, В.О. Ханов, В.Ш. Ишметов
ПЕРВЫЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ РАДИОНУКЛИДНОГО МЕТОДА ДИАГНОСТИКИ ДЛЯ ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С СИНДРОМОМ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ 41
- A.F. Biglova, O.V. Galimov, G.I. Vagizova, V.O. Khanov, V.Sh. Ishmetov
THE FIRST EXPERIENCE OF APPLICATION OF THE RADIONUCLIDE METHOD OF DIAGNOSTICS TO ASSESS THE EFFECTIVENESS OF TREATMENT IN PATIENTS WITH DIABETIC FOOT SYNDROME

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА

- Ж.К. Маматов, Г.А. Тимирханова, Л.И. Баширова, А.В. Самородов, Ф.А. Халиуллин
СИНТЕЗ СОЛЕЙ 2-[(1-ИЗОБУТИЛ-3-МЕТИЛ-7-(1,1-ДИОКСОТИЕТАНИЛ-3)КСАНТИН-8-ИЛ)ТИО]УКСУСНОЙ КИСЛОТЫ И ИХ БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ 46
- Zh.K. Mamatov, G.A. Timirkhanova, L.I. Bashirova, A.V. Samorodov, F.A. Khaliullin
SYNTHESIS OF 2-[(1-ISOBUTYL-3-METHYL-7-(1,1-DIOXOTHIEETANYL-3) XANTHIN-8-YL)THIO]ACETIC ACID SALTS AND THEIR BIOLOGICAL ACTIVITY
- А.Ф. Мифтахова, И.Л. Никитина, Р.А. Габидуллин
ИЗУЧЕНИЕ МЕХАНИЗМА АНТИДЕПРЕССИВНОГО ДЕЙСТВИЯ НОВОГО ПРОИЗВОДНОГО 1-(ТИЕТАНИЛ-3) ИМИДАЗОЛОВ В ТЕСТАХ НЕЙРОФАРМАКОЛОГИЧЕСКОГО ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ 52
- A.F. Miftakhova, I.L. Nikitina, R.A. Gabidullin
STUDY OF ANTI-DEPRESSIVE ACTION MECHANISM OF A NEW DERIVATIVE OF 1-(THIETANYL-3) IMIDAZOLES IN TESTS OF NEUROPHARMACOLOGICAL INTERACTION
- Н.И. Муртазина, Е.Д. Луцай, С.В. Ершова
МАКРОМИКРОСКОПИЧЕСКАЯ АНАТОМИЯ И МИКРОТОПОГРАФИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ЧЕЛОВЕКА В ПРОМЕЖУТОЧНОМ ПЛОДНОМ ПЕРИОДЕ ОНТОГЕНЕЗА 57
- N.I. Murtazina, E.D. Lutsai, S.V. Ershova
MACROMICROSCOPIC ANATOMY AND MICROTOPOGRAPHY OF HUMAN THYROID GLAND IN THE INTERMEDIATE FETAL PERIOD OF ONTOGENESIS

ПРАКТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РАБОТЫ СИСТЕМЫ
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ В УСЛОВИЯХ ПАНДЕМИИ COVID-19

- Д.А. Валишин, Р.Т. Мурзабаева, Р.Р. Галимов, А.Т. Галиева, Р.А. Галиева, Л.Р. Шайхуллина, А.Н. Бурганова, Р.З. Гумерова, Л.Д. Шарифуллина, О.А. Асадуллина
ОСНОВНЫЕ КРИТЕРИИ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ТАКТИКИ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ COVID-19 61
- D.A. Valishin, R.T. Murzabayeva, R.R. Galimov, A.T. Galieva, R.A. Galieva, L.R. Shaykullina, A.N. Burganova, R.Z. Gumerova, L.D. Sharifullina, O.A. Asadullina
THE MAIN CRITERIA FOR DETERMINING THE TACTICS OF MANAGEMENT OF PATIENTS WITH NOVEL CORONAVIRUS INFECTION COVID-19
- И.А. Лакман, Л.Ф. Садикова, А.А. Агапитов, Н.Ш. Загидуллин, Р.М. Гумеров, О.В. Черненко, С.В. Новиков, А.Ф. Галимов, В.Н. Павлов, Д.Ф. Гареева, Б.Т. Идрисов, А.Р. Билялов
ОПЫТ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РАСПРОСТРАНЕНИЯ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19 В РЕСПУБЛИКЕ БАШКОРТОСТАН 67
- I.A. Lakman, L.F. Sadikova, A.A. Agapitov, N.Sh. Zagidullin, R.M. Gumerov, O.V. Chernenko, S.V. Novikov, A.F. Galyamov, V.N. Pavlov, D.F. Gareeva, B.T. Idrisov, A.R. Bilyalov
FORECASTING THE DEVELOPMENT OF A NEW CORONAVIRUS COVID-19 INFECTION IN THE REPUBLIC OF BASHKORTOSTAN

- A.M. Mukhametzyanov, T.V. Kaidanek, G.M. Asylgareeva,
S.S. Kuvatov, N.D. Bronnikova, Z.A. Shagieva
**НЕКОТОРЫЕ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ НОВОЙ
КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19, ОПРЕДЕЛЯЮ-
ЩИЕ ДЕЙСТВИЯ ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ И ПРОТИВОЭПИ-
ДЕМИЧЕСКОЙ НАПРАВЛЕННОСТИ** 71
- V.V. Viktorov, S.G. Akhmerova,
G.Ya. Khismatullina, E.M. Nazarova, A.G. Imelbaeva
**О ПОВЫШЕНИИ КВАЛИФИКАЦИИ ВРАЧЕЙ И ПРОВIZОРОВ
В УСЛОВИЯХ ПАНДЕМИИ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ
ИНФЕКЦИИ COVID-19** 78
- A.A. Nabieva, B.A. Bakirov,
G.Ya. Khismatullina, N.D. Allayarov, E.I. Utyashev
**КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА
ПАЦИЕНТОВ С НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ** 82
- A.G. Khasanov, I.F. Sufiyarov, A.M. Menshikov,
A.I. Sendik, A.F. Badretdinov, Yu.R. Sagadotova
**ОПЫТ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ
В УСЛОВИЯХ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ** 86
- K.V. Menshikov, V.Yu. Frolova, E.A. Gantseva, K.R. Ishmuratova
**ОНКОГИНЕКОЛОГИЧЕСКАЯ ПАТОЛОГИЯ В КОНТЕКСТЕ
ПАНДЕМИИ COVID-19. ОЖИДАНИЕ И РЕАЛЬНОСТЬ** 90
- A.M. Mukhametzyanov, T.V. Kaidanek, G.M. Asylgareeva,
S.S. Kuvatov, N.D. Bronnikova, Z.A. Shagieva
**SOME EPIDEMIOLOGICAL ASPECTS OF NEW CORONA-
VIRUS INFECTION COVID-19, DEFINING THE ACTIONS
OF PREVENTIVE AND ANTI-EPIDEMIC DIRECTIONS**
- V.V. Viktorov, S.G. Akhmerova,
G.Ya. Khismatullina, E.M. Nazarova, A.G. Imelbaeva
**ABOUT ADVANCING THE QUALIFICATION OF DOCTORS
AND PHARMACISTS UNDER THE PANDEMIC
OF NEW CORONAVIRUS INFECTION COVID-19**
- A.A. Nabieva, B.A. Bakirov,
G.Ya. Khismatullina, N.D. Allayarov, E.I. Utyashev
**CLINICAL AND LABORATORY CHARACTERISTICS
OF PATIENTS WITH A NEW CORONAVIRUS INFECTION**
- A.G. Khasanov, I.F. Sufiyarov, A.M. Menshikov,
A.I. Sendik, A.F. Badretdinov, Yu.R. Sagadotova
**EXPERIENCE OF SURGICAL TREATMENT OF PATIENTS
AGAINST THE BACKGROUND OF A NEW CORONAVIRUS
INFECTION**
- K.V. Menshikov, V.Yu. Frolova, E.A. Gantseva, K.R. Ishmuratova
**ONCOGYNECOLOGICAL PATHOLOGY IN THE CONTEXT
OF THE COVID-19 PANDEMIC. EXPECTATION AND REALITY**

УПРАВЛЕНИЕ И ЭКОНОМИКА ФАРМАЦИИ

- G.Ya. Ibragimova, K.D. Satybaldiev, A.D. Muratolieva
**ОТНОШЕНИЕ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ
РАБОТНИКОВ РЕСПУБЛИКИ КЫРГЫЗСТАН К РЕКЛАМЕ
БЕЗРЕЦЕПТУРНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ** 98
- G.Ya. Ibragimova, K.D. Satybaldiev, A.D. Muratolieva
**ATTITUDE OF MEDICAL AND PHARMACEUTICAL
WORKERS OF THE KYRGYZ REPUBLIC TO ADVERTISEMENT
OF OVER-THE-COUNTER MEDICINES**

КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

- N.A. Suzdaltseva, T.V. Suzdaltseva
**ОЦЕНКА ЭКСПРЕССИИ БЕЛКОВ ВИРУСА ЭПШТЕЙНА-БАРРА
В КЛЕТКАХ ПОЛИПОВ НОСА** 102
- L.A. Khasanova, V.A. Martynov
**КЛИНИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ГЕМОДИ-
НАМИКИ У ПАЦИЕНТОВ С СЕРЬЕЗНЫМИ МЕНИНГИТАМИ
В ПЕРИОД РЕКОНВАЛЕСЦЕНЦИИ** 105
- A.A. Gumerov, R.R. Zainullin, R.A. Gumerov, E.S. Semenova,
I.I. Galimov, N.N. Sharipov, S.V. Gabdullina, A.A. Gumerov
**ТРУДНОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ БЕЗОАРА
В ЖЕЛУДКЕ И КИШЕЧНИКЕ У ДЕТЕЙ** 108
- P.M. Balashova, O.E. Ludchenko, D.I. Beda,
E.V. Kozina, M.A. Berezovskaya, A.V. Sidorenko
**САМОПОВРЕЖДЕНИЯ ОРГАНА ЗРЕНИЯ В ПРАКТИКЕ
ОФТАЛЬМОЛОГА** 112
- A.M. Suleimanov, S.V. Shchekin, M.B. Ubaidullaev
**БОЛЕЗНЬ КАСТЛЕМАНА В КЛИНИКЕ ЧЕЛЮСТНО-
ЛИЦЕВОЙ ХИРУРГИИ** 116
- N.A. Suzdaltseva, T.V. Suzdaltseva
**EVALUATION OF EPSTEIN-BARR VIRUS PROTEIN
EXPRESSION IN CELLS OF NASAL POLYPS**
- L.A. Khasanova, V.A. Martynov
**CLINICAL SIGNIFICANCE OF CEREBRAL
HEMODYNAMICS IN PATIENTS WITH SERIOUS
MENINGITIS DURING RECONVALESCENCE**
- A.A. Gumerov, R.R. Zainullin, R.A. Gumerov, E.S. Semenova,
I.I. Galimov, N.N. Sharipov, S.V. Gabdullina, A.A. Gumerov
**DIFFICULTIES OF DIAGNOSIS AND TREATMENT
OF STOMACH AND INTESTINAL BEZOAR IN CHILDREN**
- P.M. Balashova, O.E. Ludchenko, D.I. Beda,
E.V. Kozina, M.A. Berezovskaya, A.V. Sidorenko
**SELF- INFLICTED EYE INJURY IN OPHTHALMOLOGIST'S
PRACTICE**
- A.M. Suleimanov, S.V. Shchekin, M.B. Ubaidullaev
**CASTLEMAN DISEASE IN THE CLINIC OF MAXILLOFA-
CIAL SURGERY**

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

- T.R. Biktashev
**ВЛИЯНИЕ КОМОРИДНЫХ НАРУШЕНИЙ УГЛЕВОДНОГО
ОБМЕНА НА ТЕЧЕНИЕ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ** 119
- L.F. Ganieva, R.M. Faizullina, V.A. Revyakina, V.V. Viktorov
АТОПИЧЕСКИЙ ДЕРМАТИТ У ДЕТЕЙ 124
- M.V. Loginova, V.N. Pavlov, I.R. Gilyazova
**ГЕНЕТИЧЕСКОЕ ТЕСТИРОВАНИЕ И МЕДИКО-
ГЕНЕТИЧЕСКОЕ КОНСУЛЬТИРОВАНИЕ КАК ПЕРСОНАЛИ-
ЗИРОВАННЫЙ ПОДХОД К ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ
НАСЛЕДСТВЕННОГО РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ** 127
- E.D. Lutsay, L.S. Kirksova, M.I. Anikin,
N.I. Murtazina, S.I. Naidenova, A.V. Neprokina
**СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О РАЗВИТИИ
И СТРОЕНИИ НОСОВОЙ ПОЛОСТИ ЧЕЛОВЕКА** 132
- T.R. Biktashev
**INFLUENCE OF COMORBID DISORDERS OF CARBOHY-
DRATE METABOLISM ON THE COURSE OF COMMUNITY-
ACQUIRED PNEUMONIA**
- L.F. Ganieva, R.M. Faizullina, V.A. Revyakina, V.V. Viktorov
ATOPIC DERMATITIS IN CHILDREN
- M.V. Loginova, V.N. Pavlov, I.R. Gilyazova
**GENETIC TESTING AND MEDICAL-GENETIC COUNSELING
AS A PERSONALIZED APPROACH TO THE DIAGNOSIS
AND TREATMENT OF HEREDITARY PROSTATE CANCER**
- E.D. Lutsay, L.S. Kirksova, M.I. Anikin,
N.I. Murtazina, S.I. Naidenova, A.V. Neprokina
**MODERN CONCEPTS OF THE HUMAN NASAL CAVITY
DEVELOPMENT AND STRUCTURE**
- ТРЕБОВАНИЯ К РУКОПИСЯМ, НАПРАВЛЯЕМЫМ
В ЖУРНАЛ «МЕДИЦИНСКИЙ ВЕСТНИК БАШКОРТОСТАНА»** 139

КЛИНИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА

УДК 616.127-8:615.22
© Коллектив авторов, 2021

Н.Э. Закирова, Д.Ф. Низамова, А.Н. Закирова, И.Е. Николаева
**ВЛИЯНИЕ АЛЬДОСТЕРОНА НА РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ МИОКАРДА
У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ
ИШЕМИЧЕСКОГО ГЕНЕЗА**

*ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Уфа*

Цель – оценка влияния альдостерона на развитие процессов ремоделирования миокарда левого желудочка у пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) ишемического генеза на основе изучения взаимосвязи уровня альдостерона и параметров гемодинамики у пациентов с ХСН III-IV функционального класса (ФК) после перенесенного инфаркта миокарда (ИМ).

Материал и методы. В исследование включены 120 мужчин, больных ХСН II-IV ФК, перенесших ИМ. Исследование альдостерона выполнено методом иммуноферментного анализа.

Результаты. У пациентов с ХСН III-IV ФК установлен повышенный уровень альдостерона, который увеличивался по мере прогрессирования ХСН и повышения ФК ХСН.

Заключение. Интенсивность процессов ремоделирования и фиброзирование миокарда у пациентов с прогрессирующим течением ХСН в постинфарктном периоде взаимосвязана с уровнем альдостерона.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, альдостерон, ремоделирование и фиброзирование миокарда.

N.E. Zakirova, D.F. Nizamova, A.N. Zakirova, I.E. Nikolaeva
**EFFECT OF ALDOSTERONE ON MYOCARDIAL REMODELING IN PATIENTS
WITH CHRONIC HEART FAILURE OF ISCHEMIC ORIGIN**

The purpose of the work is to determine the role of aldosterone in the development of myocardial remodeling and fibrosis in patients with chronic heart failure (CHF) of ischemic origin. We are going to study the interconnection of aldosterone level and hemodynamics parameters in patients with CHF of III-IV functional class (FC) after myocardial infarction (MI).

Material and methods. The study included 120 men with functional class III -IV CHF who had suffered MI. The study of aldosterone was performed by enzyme immunoassay.

Results. Patients with CHF III -IV FC had elevated levels of aldosterone, which increased as CHF progressed and CHF FC increased.

Conclusion. The intensity of myocardial remodeling and fibrosis in patients with progressive CHF in the post-infarction period is correlated with the level of aldosterone

Key words: chronic heart failure, aldosterone, myocardial remodeling and fibrosis.

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) является одним из наиболее тяжелых и прогностически неблагоприятных осложнений сердечно-сосудистых заболеваний, снижающих качество жизни и обуславливающих высокую смертность пациентов [1]. По данным Европейского общества кардиологов 1-2% взрослого населения экономически развитых стран имеют ХСН, а у пациентов в возрасте 70 лет и старше этот показатель достигает более 10% [2]. Большинство случаев повторных госпитализаций (60%) в связи с обострением ХСН приходится на долю пациентов с ХСН с систолической дисфункцией левого желудочка (ЛЖ) [3].

В постинфарктном периоде происходит патологическое ремоделирование миокарда в результате гиперактивации нейрогуморальных систем, таких как ренин-ангиотензин-альдостероновая (РААС) и симпатoadреналовая системы, натрийуретические пептиды и эндотелиальные факторы [23]. Важную роль в развитии апоптоза кардиомиоцитов и фиброза миокарда после перенесенного ИМ играют ангиотензин II (АТ II), ренин и альдостерон [4].

Альдостерон – это минералокортикоид, который с помощью фермента альдостеронсинтазы вырабатывается в клубочковой зоне коркового вещества надпочечников, а также в миокарде и эндотелии сосудов [5]. Альдостерон в процессе постинфарктного ремоделирования миокарда может проявлять негативные эффекты за счет активации атерогенеза, при этом развиваются дисфункция эндотелия, системное воспаление и гиперкоагуляция [6] посредством активации процессов фиброзирования миокарда. В результате нарушенного кровоснабжения и фиброзирования миокарда происходит дальнейшее прогрессирование ХСН. Воздействие альдостерона на фибробласты способствует синтезу коллагена. В эксперименте показано, что фиброз в кардиомиоцитах крыс обусловлен продукцией коллагена I и III типов, которая усиливается при сочетанном воздействии АТ II и альдостерона [5]. В свою очередь усиление синтеза коллагена способствует развитию фиброза миокарда, увеличению жесткости стенок ЛЖ и формированию диастолической дисфункции, а также приводит

к нарушению передачи электрических импульсов и апоптозу кардиомиоцитов. Изменения структуры миокарда, нарушение диастолической функции миокарда и развивающийся внутриклеточный дисбаланс электролитов может способствовать возникновению желудочковых аритмий [19].

В литературе имеются сведения о том, что альдостерон может опосредовать и усугублять повреждающее действие ангиотензина II, стимулирует развитие гипертрофии миокарда ЛЖ [21], что подтверждается наличием корреляции между его концентрацией в сыворотке крови и массой миокарда ЛЖ у лиц с гипертонической болезнью [10]. Через год после острого ИМ уровень альдостерона был значимо выше, чем в ранний постинфарктный период, а также его изменения зависели от локализации ИМ, при ИМ передней локализации его содержание было более высоким, чем при ИМ нижней стенки ЛЖ [7].

Поэтому представляются актуальными изучение патогенетических механизмов активации нейрогормонов и оценка их влияния на фиброзирование миокарда и течение ХСН, что позволит решить ряд проблем современной кардиологии, таких как профилактика сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с ХСН ишемического генеза, оптимизация лечения и улучшение прогноза у этих пациентов.

Цель работы – оценка влияния альдостерона на развитие процессов ремоделирования миокарда на основе установления взаимосвязи уровня альдостерона с гемодинамическими параметрами у пациентов с ХСН ишемического генеза.

Материал и методы

В исследование включены 120 мужчин, больных ХСН II-IVФК по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца, в возрасте от 40 до 65 лет (табл. 1). Критерии включения в исследование: наличие ХСН II-IVФК, подтвержденной клиническими признаками и симптомами, дисфункцией миокарда ЛЖ по эхокардиографии (ЭхоКГ) или увеличением уровня N-терминального предшественника мозгового натрийуретического пептида (NT-pro BNP) более 400 пг/мл согласно рекомендациям. Ишемическая этиология ХСН: перенесенный ранее крупноочаговый Q-инфаркт (Q-ИМ); чрескожное коронарное вмешательство со стентированием коронарной артерии и хирургическое вмешательство по реваскуляризации миокарда, ранее перенесенные операции на сосудах и сердце, подтвержденные данными медицинской документации (выписки из историй болезни и амбулаторных карт пациентов,

данные ЭКГ, ЭхоКГ (нарушения локальной сократимости, зоны гипокинеза, дисфункция левого желудочка), коронароангиографии (однососудистое, двухсосудистое или многососудистое поражения коронарных артерий со стенозом 70% или умеренным стенозом от 50 до 69% в двух и более крупных артериях в проксимальных отделах), синусовый ритм на ЭКГ; получение письменного информированного согласия на участие в исследовании. У 98 (81,3%) пациентов с ХСН, перенесших ИМ, были выполнены ранние и отсроченные чрескожные коронарные вмешательства (экстренная коронарография и стентирование коронарной артерии), которые были успешными и сопровождалась ускоренной редукацией сегмента ST и снижением депрессии в реципрокных отведениях, восстановлением кровотока в инфарктзависимой коронарной артерии по результатам коронарографии.

Критерии исключения из исследования: ХСН неишемической этиологии (гипертрофическая, дилатационная и рестриктивная кардиомиопатии); недавно перенесенное обострение ХСН (менее чем за 2-4 недели до начала исследования); острый коронарный синдром, инсульт или реваскуляризация миокарда в сроки менее чем за 3 месяца до включения в исследование; желудочковые нарушения ритма высоких градаций; фибрилляция предсердий; врожденные и приобретенные пороки сердца; другие состояния, сопровождающиеся повышением активности маркеров фиброза миокарда.

Для объективной оценки ФК и определения толерантности к физической нагрузке использовали тест 6-минутной ходьбы.

В зависимости от ФК ХСН пациенты разделены на 3 группы: 1-ю группу составили 40 (33,3%) мужчин с ХСН II ФК, во 2-ю группу вошли 42 (35%) пациента с ХСН III ФК, в 3-ю группу включены 38 (31,7%) больных с ХСН IV ФК. Группу контроля составили 25 здоровых мужчин-добровольцев. Пациентам проведены клинико-функциональные исследования: демографические (возраст и пол) и антропометрические (рост, вес, индекс массы тела), стадия и ФК ХСН по шкале оценки клинического статуса (ШОКС) в модификации В.Ю. Мареева (2000 г.), клинические признаки ХСН, тест 6-минутной ходьбы. Всем пациентам была сделана эхокардиография, определены в плазме крови уровни альдостерона и NT-концевого фрагмента мозгового натрийуретического фермента (NT-proBNP).

По данным ЭхоКГ выделены следующие геометрические типы ремоделирования

ЛЖ на основании показателей ИММЛЖ и ОТСЛЖ: нормальная геометрия (ИММЛЖ \leq N, ОТС < 0,45); концентрическое ремоделирование (ИММЛЖ \leq N, ОТС>0,45); концентрическая гипертрофия (ИММЛЖ \geq N, ОТС>0,45); эксцентрическая гипертрофия (ИММЛЖ \geq N, ОТС<0,45). Определение содержания альдостерона было проведено методом иммуноферментного анализа с использованием стандартного набора реактивов фирмы «Immunotech» (Чехия) согласно инструкции. Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием стандартных прикладных статистических программ Statistica for Windows 8. Для проведения распределения на предмет соответствия нормальному закону использовали критерий Колмогорова–Смирнова. Описание количественных данных представлено в виде M \pm SD, где M – средняя арифметическая, SD – стандартное отклонение. В зависимости от распределения при сравнении показателей между группами использован критерий Стьюдента или критерий Манна–Уитни. Для выявления корреляционной взаимосвязи между количественными переменными использован непа-

раметрический ранговый коэффициент Спирмена. За критическое значение уровня статистической значимости при проверке нулевых гипотез принят $p < 0,05$. При проведении множественных попарных сравнений различных выборок для усиления диагностической значимости достигнутый уровень может дополнительно корректироваться с учетом статистической поправки Бонферрони. Поскольку в нашем исследовании уже были достигнуты значимые корреляции уровня альдостерона с гемодинамическими параметрами пациентов с тяжелой ХСН (минимальные значения корреляции составили $r = 0,45$; $p < 0,05$) мы сочли целесообразным введение дополнительных статистических поправок, предполагающих независимость данных, таких как поправок Бофферрони или Бенджамин–Хохберга.

Результаты и обсуждение

Клиническая характеристика больных ХСН представлена в табл. 1. Установлено, что пациенты с ХСН II-IV ФК не различались по полу и факту перенесенного ИМ. Но с прогрессированием ХСН увеличивалась ЧСС, уменьшалась толерантность к физической нагрузке, снижались уровни ИМТ, САД и ДАД.

Таблица 1

Клиническая характеристика больных ХСН II-IV ФК (n=120)

Параметр	ХСН II ФК (n=40)	ХСН III ФК (n=42)	ХСН IV ФК (n=38)
Пол: мужчины, %	40 (100%)	42 (100%)	38 (100%)
Возраст, лет	49,3 \pm 3,52	58,4 \pm 5,41	64,1 \pm 5,83
ИМ в анамнезе	40 (100%)	42 (100%)	38 (100%)
ИМТ, кг/м ²	27,2 \pm 2,10	24,3 \pm 2,51	20,5 \pm 1,80a
САД, мм рт.ст.	122,8 \pm 11,22	116,3 \pm 10,81	108,7 \pm 13,83
ДАД, мм рт.ст.	82,4 \pm 7,81	78,6 \pm 6,90	70,2 \pm 6,42
ЧСС, уд/мин	72,3 \pm 4,30	88,2 \pm 5,11a	94,7 \pm 6,32a
Тест 6-мин. ходьба, м	363,2 \pm 32,31	272,2 \pm 24,50a	192,4 \pm 22,21a

a – $p < 0,05$ по сравнению с ХСН II ФК; в – $p < 0,05$ по сравнению с ХСН III ФК.

ИМТ – индекс массы тела; САД – систолическое артериальное давление;

ДАД – диастолическое артериальное давление; ЧСС – частота сердечных сокращений.

Эхокардиографические параметры, характеризующие постинфарктное ремоделирование у пациентов с ХСН ишемического генеза, представлены в табл. 2. При оценке показателей ремоделирования миокарда ЛЖ у пациентов с ХСН выявлено значимое увеличение линейных и объемных показателей гемодинамики у всех больных, наиболее существенные сдвиги имелись у пациентов ХСН III- IV ФК. С увеличением ФК ХСН снижались показатели систолической функции ЛЖ. Наиболее низкая фракция выброса (ФВ) ЛЖ установлена у пациентов с ХСН IV ФК, ее величины были значимо ниже этих показателей, зарегистрированных у пациентов с ХСН II-III ФК (в 1,8; 1,3 раза; $p < 0,05$). У больных ХСН III ФК показатели

конечного диастолического объемного индекса (КДОИ), конечного систолического объемного индекса (КСОИ), индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ), индекса сферичности в диастолу и систолу (ИС) значимо превышали контрольные величины ($p < 0,05$) и существенно отличались от параметров больных ХСН II ФК. Гемодинамические сдвиги возрастали при повышении ФК ХСН. Максимальные величины объемных параметров ЛЖ были определены при ХСН IV ФК. Так, значения КСОИ и КДОИ ЛЖ, зарегистрированные у этих пациентов, были не только существенно выше данных контроля ($p < 0,05$), но и значимо отличались от показателей больных ХСН II и III ФК ($p < 0,05$).

Структурно-функциональные показатели ремоделирования миокарда ЛЖ и уровень альдостерона у пациентов с ХСН II-IV ФК (n=120)

Параметр	Контроль (n=25)	ХСН II ФК (n=40)	ХСН III ФК (n=42)	ХСН IV ФК (n=38)
КДОИ, мл/м ²	52,2±3,21	71,8±6,03 ^a	88,4±7,32 ^{ab}	98,9±8,42 ^{abc}
КСОИ, мл/м ²	25,2±2,21	41,2±3,74 ^a	55,6±4,32 ^{ab}	70,5±6,09 ^{abc}
ИММЛЖ, г/м ²	88,2±6,10	112,3±9,21 ^a	161,4±13,22 ^{ab}	208,7±15,13 ^{abc}
ФВ ЛЖ, %	61,4±3,51	49,2±5,09	36,6±3,05 ^{ab}	27,3±2,02 ^{abc}
ОТС	0,44±0,01	0,47±0,01 ^a	0,36±0,01 ^{ab}	0,29±0,01 ^{abc}
ИС	0,59±0,02	0,69±0,02 ^a	0,74±0,02 ^a	0,80±0,02 ^{abc}
МС, дин/см ²	108,6±9,12	137,2±10,13 ^a	159,3±11,62 ^a	197,3±14,02 ^{abc}
Альдостерон, пг/мл	132,46±11,54	178,5±15,87 ^a	256,3±22,6 ^{ab}	354,4±31,41 ^{abc}

a – p<0,05 по сравнению с контролем; в – p<0,05 по сравнению с ХСН II ФК; с – p<0,05 по сравнению с ХСН III ФК. КДОИ – конечный диастолический объемный индекс; КСОИ – конечный систолический объемный индекс; ИММЛЖ – индекс массы миокарда ЛЖ; ФВ – фракция выброса; ОТС – относительная толщина стенок; ИС – индекс сферичности; МС – миокардиальный стресс.

При сравнительном анализе структурно-функциональных показателей миокарда у больных ХСН различных ФК установлено, что величина ИММЛЖ у пациентов с ХСН IV ФК достигала максимальных значений, существенно превышая данные контроля (в 2,4 раза; p<0,05) и параметры ИММЛЖ, зарегистрированные у мужчин с ХСН II и III ФК (в 1,8 и 1,3 раза; p<0,05). Величина ОТС у пациентов с ХСН IV ФК была минимальной, ее значение не только существенно отличалось от контроля, но и было значимо ниже этих показателей при ХСН II и III ФК (38,3%; 19,5%; p<0,05). Изменения гемодинамических показателей у пациентов с ХСН IV ФК ассоциировались с развитием эксцентрической гипертрофии ЛЖ и характеризовались значимым увеличением параметров ИММЛЖ при низкой ОТС ЛЖ и ФВ. У пациентов с ХСН высоких ФК преобладание эксцентрической гипертрофии, по-видимому, свидетельствует о формировании процессов дезадаптивного ремоделирования. Кроме того, по мере прогрессирования ХСН была выявлена тенденция к сферификации ЛЖ и повышению ИС. Так, у пациентов с ХСН IV ФК он значимо превышал не только данные контроля (в 1,4 раза, p<0,05), но и существенно отличался от данных, полученных при ХСН II и III ФК (в 1,2; в 1,1 раза; p<0,05).

Нами установлено, что у пациентов с ХСН II-IV ФК средняя концентрация альдостерона составила 263,06±23,13 нг/мл, при этом его значения в 2 раза превышали данные здоровых мужчин (p<0,05). Уровень альдостерона увеличивался уже на ранних стадиях заболевания. Так, у пациентов с ХСН II ФК его величины значимо превышали данные здоровых лиц (25,8%; p<0,05) (табл. 3). Уровень альдостерона у пациентов с ХСН IV ФК достигал максимальных величин и был значимо выше не только показателей контроля (в 2,7 раза; p<0,05), но и параметров, полученных при ХСН II и III ФК (в 2,0 и 1,4 раза; p<0,05). Таким образом, нами определена за-

кономерность повышения уровня альдостерона по мере возрастания ФК ХСН и усиления процессов ремоделирования миокарда. При корреляционном анализе, проведенном у пациентов с ХСН III-IV ФК, выявлены тесные взаимосвязи между уровнем альдостерона и гемодинамическими параметрами: ИММЛЖ (r=0,48; p=0,05), КСОИ ЛЖ (r= 0,45; p=0,05), а также величиной ФВЛЖ (r=-0,50; p=0,05). Установленные корреляционные взаимоотношения у больных тяжелой ХСН отражают ассоциацию гемодинамических параметров, характеризующих прогрессирование ХСН с избыточной экспрессией альдостерона.

Результаты исследования, указывающие на взаимосвязь гемодинамических параметров с тяжестью течения ХСН и гиперэкспрессией альдостерона, позволят рекомендовать использование показателей альдостерона в качестве дополнительных диагностических тестов оценки тяжести течения ХСН.

Постинфарктное ремоделирование ЛЖ и фиброз – два одновременных процесса, отражающих синтез и деградацию молекул биополимеров внеклеточного матрикса, а также перестройку структурно-функционального состояния сердца в процессе постинфарктного ремоделирования ЛЖ [9]. В литературе имеются данные о том, что снижение ФВ ЛЖ после перенесенного ИМ приводит к изменениям морфологии и гемодинамики миокарда и объемной перегрузке ЛЖ [11]. Сохраненные участки миокарда выполняют функции поврежденных кардиомиоцитов для поддержания ФВ, что способствует формированию компенсаторной гипертрофии ЛЖ [12]. Этот процесс обусловлен активацией РААС, при этом значимую роль выполняет повышенный выброс альдостерона [13].

В постинфарктном периоде нарушение регуляции между профибротическими факторами (ангиотензин II, трансформирующий фактор роста - β-1, эндотелин I, катехоламины, альдостерон, фактор роста фибробластов, инсулиноподобный фактор роста и т.д.) и

факторами, ингибирующими образование коллагена (простагландины, оксид азота, натрийуретические пептиды и т. д.), приводит к избыточному фиброзу миокарда [12].

У пациентов с ХСН наряду с увеличением концентрации альдостерона в плазме крови [24] нарушается нормальная регуляция работы рецепторов к альдостерону не только в миокарде [25], но и в макрофагах. Альдостерон связывается не только со своими специфическими рецепторами в почках, сердце и сосудах, но и с фибробластами [22]. В результате усиленной стимуляции фибробластов альдостероном усиливается синтез и накопление коллагена III («неправильного») типа, что повышает жесткость миокарда. Это сопровождается развитием периваскулярного и интерстициального фиброза, активацией процессов ремоделирования миокарда и артериальной сосудистой сети. Ухудшение вазомоторной реактивности коронарных сосудов и снижение коронарного резерва и перфузии мышцы сердца ведут к гибели части кардиомиоцитов (КМЦ), ускоряя процессы фиброза [12,14]. Следствием этого является развитие диастолической и затем систолической дисфункций ЛЖ [14]. При увеличении коллагена в миокарде происходит изоляция миофибрилл, увеличивается расстояние между ними и капиллярами, нарушается питание кардиомиоцитов и развивается дистрофия, стимулируется апоптоз КМЦ. Кроме того, альдостерон и его минералкортикоидные рецепторы являются основными триггерами активации провоспалительных цитокинов [28], что способствует проникновению воспалительных клеток в ткань сердечной мышцы и сосуды. Следствием этого является развитие репаративных процессов с формированием фиброза миокарда. Гиперактивация альдостерона способствует увеличению плотности рецепторов к АТ II [27] и увеличению рецепторов к эндотелину [21], что является дополнительным фактором, стимулирующим коллагенообразование при ХСН.

Известно, что постинфарктная дилатация ЛЖ связана не только с расширением зоны инфаркта ИМ, но и с изменением геометрии ЛЖ за счет смещения мышечных волокон в непораженных участках миокарда, приводящего к истончению миокардиальной стенки [14]. Растяжение и экспансия зоны ИМ приводят к увеличению объема ЛЖ, при одновременном воздействии перегрузки объемом и повышения давления на неинфарцированные участки миокарда [15]. Увеличение объема ЛЖ при недостаточной компенсаторной

гипертрофии способствует повышению напряжения стенки миокарда. В то же время повышение напряжения стенки миокарда потенцирует увеличение ИММЛЖ и дилатацию ЛЖ [17]. Высокий миокардиальный стресс (МС) индуцирует процессы дезадаптивного ремоделирования с увеличением сферичности ЛЖ [18]. Изменения геометрии ЛЖ и снижение его систолической функции способствуют формированию фиброза миокарда, способствуя прогрессированию ХСН и значимо повышая вероятность развития жизнеугрожающих аритмий и внезапной сердечной смерти [19].

Нами установлено, что по мере прогрессирования ХСН объемные и линейные показатели ИММЛЖ и ИС прогрессивно увеличивались, а параметры ОТС и ФВ уменьшались. Результаты исследования указывают на преобладание у пациентов с тяжелым течением ХСН гипертрофии ЛЖ эксцентрического типа, что свидетельствует о формировании у мужчин с ХСН III и IVФК ремоделирования дезадаптивного типа, развивающегося на фоне систолической дисфункции ЛЖ и перегрузки его объемом.

В нашем исследовании у большинства мужчин с ХСН II-IV ФК зарегистрирован повышенный уровень альдостерона, который ассоциировался с тяжестью течения ХСН и коррелировал со степенью гемодинамических сдвигов. У пациентов с ХСН IVФК содержание альдостерона было максимальным и значимо превышало его параметры у мужчин с более стабильным течением ХСН. При корреляционном анализе, проведенном у наших пациентов с ХСН III-IVФК, также установлены тесные взаимосвязи между уровнем альдостерона и параметрами внутрисердечной гемодинамики. Наиболее существенные корреляционные взаимоотношения определены между уровнем альдостерона и показателями ФВ, ИММЛЖ. Результаты нашей работы согласуются с данными исследования Атрощенко (2013), в котором у пациентов с ХСН выявлена прямая корреляция между концентрацией альдостерона в плазме крови и эхокардиографическими параметрами [22].

Следовательно, интенсивность процессов ремоделирования и фиброзирование миокарда у пациентов с прогрессирующим течением ХСН взаимосвязана с гиперэкспрессией альдостерона. Обнаруженная нами ассоциация между содержанием альдостерона и гемодинамическими параметрами, отражающими тяжесть течения ХСН, по-видимому, позволяет рассматривать гиперэкспрессию альдостерона

как один из важных факторов оценки тяжести течения и прогрессирования ХСН.

Заклучение и выводы

Изменения уровня альдостерона в крови пациентов с ХСН ассоциируются с выраженностью процессов ремоделирования миокарда и ФК ХСН. Максимальное содержание альдостерона определено у пациентов с ХСН IV ФК, у которых преобладала эксцентрическая гипертрофия ЛЖ. При корреляционном анализе установлены тесные взаимосвязи между уровнем альдостерона и параметрами внутри-

сердечной гемодинамики, отражающими ассоциацию гемодинамических показателей, характеризующих прогрессирование ХСН с избыточной экспрессией альдостерона.

Таким образом, активация синтеза альдостерона, потенцирующая процессы коллагенообразования и фибрирования миокарда, характеризующиеся преобладанием синтеза коллагена I типа над его распадом, является одним из ключевых моментов в формировании структурно-функциональной перестройки миокарда при ХСН.

Сведения об авторах статьи:

Закирова Нэлли Эриковна – д.м.н., профессор, завкафедрой кардиологии и функциональной диагностики ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: nellidoc@bk.ru.

Низамова Динара Фаварисовна – ассистент кафедры кардиологии и функциональной диагностики ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: dinara_rysaeva@mail.ru.

Закирова Аляра Нурмухаметовна – д.м.н., профессор, профессор кафедры кардиологии и функциональной диагностики ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: a.n.zakirova@yandex.ru.

Николаева Ирина Евгеньевна – к.м.н., доцент, главный врач ГБУЗ РКЦ. Адрес: г. Уфа, ул. Степана Кувыкина, 96. Тел. 8(3472)-64-44. E-mail: ufa.rkc@doctorr.ru.

ЛИТЕРАТУРА

- Braunvald E. Heart failure / Braunvald E. // JASS. Heart failure- 2013.-№ 1(1).-P: 1-20.
- Ponikowski P. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC)/ P. Ponikowski [et al.] //Eur Heart J.- 2016.-V. 37(27).- P: 2129-2200.
- Энглецкий, Н.А. Создание программного комплекса для автоматизации морфометрии миокарда при выборе метода оперативного лечения больных ишемической кардиомиопатией/Н.А. Энглецкий, С.С. Гутор, Шилов Б.В. [и др.]// Медицинские информационные системы. – 2014. – №2. – С. 33-39.
- Богданов, А.Р. Биомаркеры ренин-ангиотензин-альдостероновой системы как предикторы сердечной недостаточности у пациентов с ожирением/ А.Р. Богданов [и др.] // Сердечная недостаточность. – 2014. – № 84 (3). – С. 160-166.
- Лапшина, Л.А. Роль альдостерона в процессе ремоделирования миокарда/ Л.А. Лапшина, П.Г. Кравчун, Е.А. Лепеева// Украинский кардиологический журнал. – 2006. – № 2. – С. 90-95.
- Ruano M Morbidobesity, hypertensive disease and the renin-angiotensin-aldosterone axis/ M Ruano, V Silvestre, R Castro [et al.] // Obes Surg- 2005 -15 (5).- P.670–676.
- Aldosterone induces a vascular inflammatory phenotype in the rat heart / R. Rocha [et al.] // Am J Physiol Heart Circ Physiol. - 2002. - Vol. 283. - P. 1802-1810. 6. Aldosterone synthase gene
- Rodriguez J.A. Effects of ramipril and spironolactone on ventricular remodelling after acute myocardial infarction: randomised and double-blind study/ Rodriguez J.A., Godoy I., Castro P. // Rev. Med. Chil. – 1997. – № 125. – P. 643-652.
- Путятин, А.Н. Внеклеточный матрикс сердца и постинфарктный репаративный фиброз (ч. 1) / А.Н. Путятин, Л.Б. Ким // Вестник САФУ. Серия: Медико-биологические науки. – 2016. – №4. – С. 54-66.
- Барсуков, А.В. Минералокортикоидный эксцесс и гипертрофия ЛЖ/ А.В. Барсуков [и др.]// Артериальная гипертензия. – 2008. – Т. 14, №3. – С.211-219.
- Осипова, О.А. Гуморальные механизмы хронической сердечной недостаточности у больных с постинфарктным кардиосклерозом/ О.А. Осипова, О.А. Власенко// Научные ведомости. Серия Медицина. Фармация. – 2011. – № 10 (105). – Вып. 14. – С.77 -79.
- Агеев, Ф.Е. Сердечная недостаточность на фоне ишемической болезни сердца: некоторые вопросы эпидемиологии, патогенеза и лечения/ Ф.Е. Агеев [и др.] // Русский медицинский журнал. – 2000. – №15. – С.622-26.
- Dieterich, H.A. Cardioprotection by aldosterone receptor antagonism in heart failure. Part I. The role of aldosterone in heart failure. / H.A. Dieterich, C. Wendt, F. Saborowski //Fiziol Cheloveka 2005.- № 31.-P.97-105.
- Овчинников А.Г. Фиброз ЛЖ: патогенез, диагностика, лечение/ А.Г. Овчинников, М.В.Ожерельева, Ф.Т. Агеев // Неотложная кардиология. – 2015. – №4. – С.11-26.
- Перуцкий, Д.Н. Основные концепции постинфарктного ремоделирования миокарда ЛЖ/ Д.Н. Перуцкий, Т.И. Макеева, С.Л. Константинов // Научные ведомости. Серия Медицина. Фармация. – 2011. – №10. – С. 51-59.
- Закирова, А.Н. Ремоделирование миокарда при ишемической болезни сердца / А.Н. Закирова [и др.] // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2009. – №1. – С.42-45.
- Lang R. Recommendations of chambers quantification/ Lang R., Biering M., Devereux R.B. [et al.] //Eur J Echocardiogr.- 2006.- № 7(2)–P. 79-108.
- Кузьмин, А.Г. Систолический диссинхронизм как один из показателей дезадаптивного ремоделирования сердца у пациентов с постинфарктным кардиосклерозом / А.Г. Кузьмин, В.В. Горбунов, Е.В. Горяинова, О.В. Кузьмина // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН. – 2011. – №1 (77), Ч. 1. – С. 91-97.
- Драпкина, О.М. Фиброз и активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Реалии и перспективы/ О.М. Драпкина, Ю.С. Драпкина //Артериальная гипертензия. – 2012. – №5(18). – С.449-455.
- Ittermann T. The association between insulin-like growth factor-I and cardiac repolarization / Ittermann T, van Noord C, Friedrich N, Dörr M, Felix SB, Nauck M, et al.The //Growth Hormone & IGF Research.- 2012.-№ 22(1). - P.1–5.
- Edelmann F. Serum aldosterone and its relationship to left ventricular structure and geometry in patients with preserved left ventricular ejection fraction/ Edelmann F., Tomaschitz A., Wacher A.[et al.] // Eur. Heart J. – 2012. – Vol. 33, N 2. – P. 203–212.
- Атрощенко, Е.С. Роль альдостерона в патогенезе хронической сердечной недостаточности и эффективность применения его антагонистов/ Е.С. Атрощенко// Международные обзоры: клиническая практика и здоровье. – 2013. – №3. – С.5-15.
- Белов, Ю.В. Современное представление о постинфарктном ремоделировании ЛЖ/ Ю.В. Белов, В.А. Вараксин // Российский медицинский журнал. – 2002. – №10. – С. 469.

24. Hayashi M Immediate administration of mineralocorticoid receptor antagonist spironolactone prevents post-infarct left ventricular remodeling associated with suppression of a marker of myocardial collagen synthesis in patients with first anterior acute myocardial infarction/ M. Hayashi, T. Tsutamoto, A. Wada [et al.] // *Circulation*- 2003. -№ 107.- P.2559–2565.
25. Yoshida M. Mineralocorticoid receptor is overexpressed in cardiomyocytes of patients with congestive heart failure/ M. Yoshida, J. Ma, T. Tomita [et al.] // *Congest. Heart Fail.*– 2005.– Vol. 11.– P. 12–16.
26. Gerling, I.C. Aldosteronism: an immunostimulatory state precedes proinflammatory/fibrogenic cardiac phenotype/ I.C. Gerling, Y. Sun, R.A. Ahokas [et al.] // *Am J Physiol Heart Circ Physiol.*- 2003.- № 285(2). P.813-821.
27. Bauersachs J. Aldosterone antagonism in addition to an angiotensin-converting enzyme inhibitors in heart failure / J.Bauersachs, D.Fraccarollo // *Minerva Cardioangiol.* - 2003. - Vol. 51. - P. 155-164.
28. Rocha R Aldosterone: a mediator of myocardial necrosis and renal arteriopathy/ R. Rocha, C.T. Stier, I. Kifor [et al.] // *Endocrinology.*- 2000.-V.141.-№11.- P. 3871-3878.

REFERENCES

1. Braunwald E. Heart failure. *JASS. Heart failure* 2013; 1(1): 1-20.
2. Ponikowski P., Voors A.A., Anker D [et al.] 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2016; 37(27): 2129-2200.
3. Englevsky N. A., Gutov S. S., Shilov B. V., etc. Creation of a software package for automating myocardial morphometry when choosing a method for surgical treatment of patients with ischemic cardiomyopathy.// *Medical information systems.*-2014. - № 2. - P. 33-39. (In Russ.).
4. Bogdanov A.R., Zaletova T.S., Sentsova T.B., Golubeva A.A., Shcherbakova M.Yu. Biomarkers of the renin-angiotensin-aldosterone system as predictors of heart failure in obese patients.// *Journal Of Heart Failure.*- 2014.- № 84 (3). - P. 160-166. (In Russ.).
5. Lapshina L.A., Kravchun P.G., Lepeeva E.A. The role of aldosterone in the process of myocardial remodeling. // *Ukrainian journal of cardiology.* – 2006. – No 2. – P. 90-95. (In Russ.).
6. Ruano M, Silvestre V, Castro R [et al.]. Morbid obesity, hypertensive disease and the renin-angiotensin-aldosterone axis.// *Obes Surg*- 2005 -15 (5). P.670–676.
7. Aldosterone induces a vascular inflammatory phenotype in the rat heart / R. Rocha [et al.] // *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* - 2002. - Vol. 283. – P. 1802-1810. 6. Aldosterone synthase gene
8. Rodriguez J.A. Effects of ramipril and spironolactone on ventricular remodeling after acute myocardial infarction: randomised and double-blind study/ Rodriguez J.A., Godoy I., Castro P. // *Rev. Med. Chil.* – 1997. – № 125. – P. 643-652.
9. Putyatina A.N., Kim L. B. Extracellular matrix of the heart and post-infarction reparative fibrosis (part 1) // *Bulletin of NARFU. Ser.: «Medical and biological Sciences».*- 2016. - No. 4. - Pp. 54-66. (In Russ.).
10. Barsukov A.V., Bagaeva Z.V., Kadin D.V., Baranov V.L., Shustov S.B. Mineralocorticoid excess and LV hypertrophy // *Arterial hypertension.* - 2008 - Volume 14 No. 3-P. 211-219. (In Russ.).
11. Osipova O.A., Vlasenko O.A. Humoral mechanisms of chronic heart failure in patients with post-infarction atherosclerosis.// *Scientific Bulletin Series Medicine. Pharmacy.* – 2011. -№ 10 (105). - Issue 14-P. 77-79. (In Russ.).
12. Ageev F.E., Skvortsov A.A., Mareev V.Yu., Belenkov Yu. N. Heart failure against the background of coronary heart disease: some issues of epidemiology, pathogenesis and treatment // *Russian medical journal.* - 2000. - no. 15. - P. 622-26. (In Russ.).
13. Dieterich, H.A. Cardioprotection by aldosterone receptor antagonism in heart failure. Part I. The role of aldosterone in heart failure. / H.A. Dieterich, C. Wendt, F. Saborowski // *Fiziol Cheloveka* 2005.- № 31.-P.97-105.
14. Ovchinnikov A.G. LV Fibrosis: pathogenesis, diagnosis, treatment/ Ovchinnikov A.G., Ozereleva M.V., Ageev F.T. // *Urgent cardiology.*-2015. - No. 4. - P. 11-26. (In Russ.).
15. Perutsky D.N. Basic concepts of postinfarction remodeling of the LV myocardium/ Perutsky D. N., Makeeva T.I., Konstantinov S.L. // *Scientific Vedomosti. Medicine series. Pharmacy.* - 2011. - No. 10. - Pp. 51-59.
16. A.N. Zakirova, R.G. Oganov, N.E. Zakirova, G.R. Klochkova, F.S. Musina. Myocardial remodeling in ischemic heart disease// *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.*- 2009. - № 1. - P. 42-45. (In Russ.).
17. Lang R., Biering M., Devereux R.B. [et al.] Recommendations of chambers quantification//*Eur J Echocardiogr.*- 2006.- № 7(2)–P. 79-108.
18. Kuzmin, A. G. Systolic dyssynchronism as one of the indicators of maladaptive heart remodeling in patients with post-infarction atherosclerosis / A.G. Kuzmin, V.V. Gorbunov, E.V. Goryainova, O.V. Kuzmina // *Bulletin of the East Siberian scientific center of SB RAMS.* – 2011. – № 1 (77), Part 1. - Pp. 91-97. (In Russ.).
19. O.M. Drapkina, Yu.S. Drapkina. Fibrosis and activity of the renin-angiotensin-aldosterone system. Realities and prospects // *Arterial hypertension.*- 2012-No. 5 (18) - P. 449-455. (In Russ.).
20. Ittermann T. The association between insulin-like growth factor-I and cardiac repolarization / Ittermann T, van Noord C, Friedrich N, Dörr M, Felix SB, Nauck M. [et al.]. *The Growth Hormone & IGF Research.*- 2012.-№ 22(1). - P.1–5.
21. Edelmann F., Tomaschitz A., Wachter A. [et al.] Serum aldosterone and its relationship to left ventricular structure and geometry in patients with preserved left ventricular ejection fraction // *Eur. Heart J.* – 2012. – Vol. 33, N 2. – P. 203–212. (In Russ.).
22. Atroschenko E. S. the Role of aldosterone in the pathogenesis of chronic heart failure and the effectiveness of its antagonists// *International reviews: clinical practice and health.* - 2013- № 3. - P. 5-15.(In Russ.).
23. Belov Yu. V., Varaksin V. A. Modern understanding of post-infarction LV remodeling // *RMJ.* - 2002. - № 10. - P. 469. (In Russ.).
24. Hayashi M, Tsutamoto T, Wada A, [et al.]: Immediate administration of mineralocorticoid receptor antagonist spironolactone prevents post-infarct left ventricular remodeling associated with suppression of a marker of myocardial collagen synthesis in patients with first anterior acute myocardial infarction// *Circulation*- 2003. -№ 107.- P.2559–2565.
25. Yoshida M., Ma J., Tomita T. [et al.] Mineralocorticoid receptor is overexpressed in cardiomyocytes of patients with congestive heart failure // *Congest. Heart Fail.*– 2005.– Vol. 11.– P. 12–16.
26. Gerling, I.C., Sun, Y., and Ahokas, R.A., [et al.] (2003) Aldosteronism: an immunostimulatory state precedes proinflammatory/fibrogenic cardiac phenotype// *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* № 285(2). P.813-821.
27. Bauersachs J. Aldosterone antagonism in addition to an angiotensin-converting enzyme inhibitors in heart failure / J.Bauersachs, D.Fraccarollo // *Minerva Cardioangiol.* - 2003. - Vol. 51. - P. 155-164.
28. Rocha R Aldosterone: a mediator of myocardial necrosis and renal arteriopathy/ R. Rocha, C.T. Stier, I. Kifor [et al.] // *Endocrinology.*- 2000.-V.141.(11.- P. 3871-3878.

Ю.И. Кухарская, П.Л. Володин, Е.В. Иванова
**ОПТИЧЕСКАЯ КОГЕРЕНТНАЯ ТОМОГРАФИЯ В РЕЖИМЕ АНГИОГРАФИИ
 В ПЕРВИЧНОЙ ДИАГНОСТИКЕ МАКУЛЯРНОГО ОТЕКА ВСЛЕДСТВИЕ
 ОККЛЮЗИИ ВЕТВИ ЦЕНТРАЛЬНОЙ ВЕНЫ СЕТЧАТКИ**

ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза им. акад. С.Н. Федорова»

Минздрава России, г. Москва

Цель: определить информативность метода оптической когерентной томографии в режиме ангиографии (ОКТ-А) в первичной диагностике у пациентов с окклюзией ветви центральной вены сетчатки (ОВЦВС), осложненной макулярным отеком (МО).

Материал и методы. В основной группе было обследовано 29 пациентов с диагнозом ОВЦВС, МО; в контрольной группе – 30 пациентов без грубой офтальмологической патологии. Были проанализированы и описаны качественные и количественные изменения сетчатки, которые выявляются с помощью ОКТ и ОКТ-А.

Результаты. Центральная толщина сетчатки в фовеа у пациентов основной группы составила в среднем $523,2 \pm 113,6$ мкм, контрольной группы – 246 ± 19 мкм. У больных основной группы центральная толщина хориоидеи составила $259,2 \pm 7,4$ мкм, в контрольной группе – $236,7 \pm 8,3$ мкм. Плотность капилляров в поверхностном и глубоком капиллярных сплетений была оценена у пациентов 5 областей. В основной группе площадь фовеальной аваскулярной зоны (ФАЗ) составила $0,39 \pm 0,05$ мм², в контрольной группе площадь – $0,36 \pm 0,08$ мм².

Заключение. ОКТ-А изменения в ФАЗ позволяет обнаружить зоны неперфузии капилляров, аномалии микрососудистого русла и признаки сосудистой недостаточности как в поверхностной, так и в глубокой капиллярной сети.

Ключевые слова: окклюзии вен сетчатки, макулярный отек, оптическая когерентная томография ангиография, поверхностное внутреннее сосудистое сплетение, глубокое внутреннее сосудистое сплетение, фовеальная аваскулярная зона.

Yu.I. Kukharskaya, P.L. Volodin, E.V. Ivanova
**OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY IN ANGIOGRAPHY MODE
 IN THE DIAGNOSIS OF MACULAR EDEMA
 DUE TO THE BRANCH RETINAL VEIN OCCLUSION**

Purpose: to determine the informative value of OCT-A in the diagnosis of patients with branch retinal vein occlusion (BRVO) complicated by macular edema (MO).

Material and methods. In the main group 29 patients were examined with a diagnosis of BRVO with MO; in the control group 30 patients without ophthalmic pathology were examined. We analyzed and described the qualitative and quantitative changes that were detected using OCT and OCT-A.

Results. The mean central retinal thickness in the fovea in the main group was 523.2 ± 113.6 μ m, in the control group - 246 ± 19 μ m. In the main group the central thickness of the choroid was 259.2 ± 7.4 μ m, in the control group - 236.7 ± 8.3 μ m. The density of capillaries in the superficial and deep capillary plexus was evaluated in 5 areas. In the main group, the area of the foveal avascular zone (FAZ) was 0.39 ± 0.05 mm², in the control group the FAZ area was 0.36 ± 0.08 mm².

Conclusion. OCT-A allows detecting changes in FAZ, capillary nonperfusion zones, microvascular anomalies and signs of vascular insufficiency, both in the superficial and deep capillary plexus.

Key words: retinal vein occlusion, macular edema, optical coherence tomography angiography, superficial capillary plexus, deep capillary plexus, foveal avascular zone.

Окклюзия ветви центральной вены сетчатки (ОВЦВС) является распространенным сосудистым заболеванием сетчатки с частотой встречаемости 0,5-1,2 на 100 человек [1]. При данной патологии снижение зрительных функций обусловлено развитием макулярного отека (МО) и сопутствующей ретинальной ишемией, а также возникновением неоваскулярных осложнений в отдаленном периоде. Традиционный подход к оценке перфузии макулярной зоны при ОВЦВС состоит в изучении поверхностного капиллярного сплетения сетчатки (ПКС) с помощью флуоресцентной ангиографии (ФАГ), которая показывает морфологические изменения, возникающие вследствие ишемии [2]. Тем не менее данные исследований, проведенных на экспериментальных моделях и в клинике, показали, что ангиоархитектоника микроциркуляторного русла сетчатки намного сложнее, и применение единственного способа визуализации

ФАГ недостаточно информативно. Внутренние слои сетчатки питаются сложной сосудистой сетью, состоящей из поверхностного, промежуточного и глубокого капиллярных сплетений (ГКС), расположенных на разных уровнях [3]. ПКС располагается в слое нервных волокон на уровне ретинальных артериол и вен, ГКС находится между внутренним ядерным и наружным плексиформными слоями сетчатки. Относительно быстрый и интенсивный выход флуоресцеинового красителя из хориокапилляров наряду с рассеянием света из слоя нервных волокон и более глубоких слоев сетчатки создают фоновую флуоресценцию, которая препятствует детальному отображению профиля перфузии ГКС, фактически картина ФАГ отражает только перфузию в ПКС. Оптическая когерентная томография ангиография (ОКТ-А), относительно новое средство визуализации, позволяет исследовать микрососуды в различных слоях

сетчатки и сосудистой оболочки, а также предоставляет количественную информацию о перфузионном статусе макулярной и перипапиллярной областей. С помощью ОКТ-А лучше визуализируются нечеткости контура фoveальной аваскулярной зоны (ФАЗ), которые не скрыты кровоизлиянием, а также изменения в микроциркуляторном русле, включая нарушения в глубоком капиллярном сплетении, что невозможно определить с помощью ФАГ [4,5].

Как и при других заболеваниях сетчатки, ОКТ-А может использоваться для диагностики, наблюдения и оценки эффективности лечения МО при ОВЦВС. Многими исследователями были описаны различные морфологические особенности и их связь со зрительными функциями, большинство из них можно определить только с помощью ОКТ-А.

Цель – определить информативность данных ОКТ-А для первичной диагностики пациентов с ОВЦВС, осложненной МО.

Материал и методы

Было обследовано 29 пациентов основной группы при их первичном обращении с установленным диагнозом ОВЦВС, осложненной МО, с длительностью существования симптомов заболевания 1-3 месяца в возрасте 45-72 года (средний возраст $61,72 \pm 7,07$ года). В исследование не включались пациенты с полным тромбозом ЦВС, с предшествующими лазерными или хирургическими вмешательствами, клинически значимыми помутнениями оптических сред, постстромботической ретинопатией (эпиретинальный фиброз в макулярной области, неоваскуляризация сетчатки, гемофтальм), вторичной неоваскулярной глаукомой, тяжелой соматической патологией в стадии декомпенсации, сопутствующей патологией органа зрения. В контрольную группу вошли 30 пациентов в возрасте от 49 до 73 лет (средний возраст $63,21 \pm 6,89$ года) без грубой офтальмологической патологии, с остротой зрения 0,9-1,0. Всем пациентам было проведено стандартное офтальмологическое обследование, включающее визометрию, тонометрию,

непрямую офтальмоскопию, а также специальные методы: ОКТ и ОКТ-А. Оптическая когерентная томограмма проводилась на приборе RTVue XR Avanti (Optovue, США) в режимах: Cross Line и Retina Map, ОКТ-А высокого разрешения выполнялась с использованием протоколов HD Angio Retina 6×6 и HD Angio Retina 3×3 . Были проанализированы и описаны качественные и количественные изменения, которые выявляются с помощью ОКТ и ОКТ-А при ОВЦВС, осложненной МО.

Центральная толщина сетчатки (ЦТС) измерялась от внутренней пограничной мембраны до слоя ретинального пигментного эпителия (РПЭ) в центральной области в 1 мм. Центральная толщина хориоидеи (ЦТХ) оценивалась как расстояние между пигментным эпителием сетчатки и внутренней границей склеры в фовеа, ПКС измерялось как расстояние от внутренней пограничной мембраны до 10 мкм над внутренним плексиформным слоем, ГКС определялось как сосудистая сеть от 10 мкм выше внутреннего плексиформного слоя до 10 мкм ниже наружного плексиформного слоя. Плотность капилляров в ПКС и ГКС оценивалась с помощью программного обеспечения Angio Analytics.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы Statistica 10.0 для переменных, подчиняющихся закону нормального распределения, использовали среднее арифметическое (M), среднее квадратичное отклонение (σ), для оценки значимости различий между группами использовался критерий Стьюдента. Выбранный критический уровень значимости равнялся 5% ($p < 0,05$).

Результаты и обсуждение

При анализе морфологических изменений макулярной зоны условно было выделено 3 типа МО: 1-й тип – кистовидный МО (38%), 2-й тип – сочетание кистовидных полостей с отслойкой нейроэпителия (ОНЭ) в макулярной зоне (52%), 3-й тип – ОНЭ в макулярной зоне в сочетании с утолщением слоев сетчатки и единичными кистами (10%).

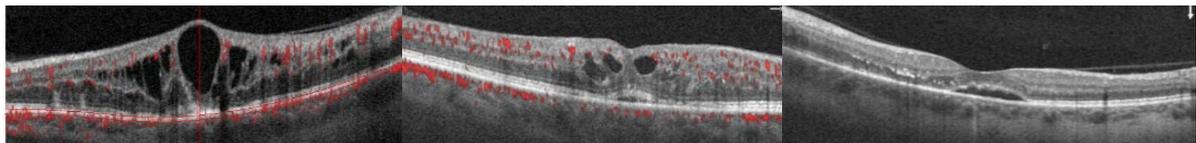


Рис.1. Типы макулярного отека при окклюзии ветви центральной вены сетчатки

По данным литературы кистовидный тип макулярного отека вследствие ОВЦВС является прогностически неблагоприятным фактором, так как связан с повреждением фоторецепторов, степень которого коррелирует со зрительными функциями [6,7]. Наличие

ОНЭ при первичном обследовании по данным отдельных авторов является потенциально негативным прогностическим признаком, в то же время есть публикации, подтверждающие восстановление зрительных функций при наличии ОНЭ у пациентов с ОВЦВС [8].

Центральная толщина сетчатки (ЦТС) в фовеа у больных основной группы в среднем составила $523,2 \pm 113,6$ мкм, у больных контрольной группы – 246 ± 19 мкм. Определение ЦТС является наиболее часто используемой функцией ОКТ. Этот показатель является основным исследуемым параметром в большинстве рандомизированных клинических исследований: ее увеличение коррелирует с потерей зрительных функций, тогда как ее снижение коррелирует с улучшением функций. Показатели ЦТС используются для определения активности и прогрессирования заболевания, а также для оценки ответа на лечение у каждого отдельного пациента.

В основной группе ЦТХ составила $259,2 \pm 7,4$ мкм, в контрольной – $236,7 \pm 8,3$ мкм. Более высокие показатели ЦТХ в основной группе можно объяснить повышенным уровнем VEGF, который способствует увеличению проницаемости капилляров сетчатки и

сосудистой оболочки. Кроме того, повышение уровня VEGF увеличивает продукцию оксида азота, который вызывает утолщение сосудистой оболочки, что приводит к увеличению параметра ЦТХ [9].

Плотность капилляров в ПКС и ГКС оценивалась в 6 областях: фовеа, парафовеа, верхнем, нижнем, носовом и височном сегментах (см. таблицу).

Таблица

Показатели плотности капилляров в сплетениях		
Основная группа	Контрольная группа	
Плотность сосудов в поверхностном капиллярном сплетении, %		
Парафовеа	49,31±4,81	52,09±3,65
Височный	48,46±5,31	50,75±3,47
Верхний	47,85±5,02	53,51±3,21
Носовой	47,11±5,89	50,24±5,76
Нижний	48,69±5,13	52,86±5,34
Плотность сосудов в глубоком капиллярном сплетении, %		
Парафовеа	49,98±5,81	54,46±6,51
Височный	47,29±6,24	53,87±6,14
Верхний	47,02±7,12	53,91±6,22
Носовой	49,87±6,15	54,15±4,86
Нижний	48,15±8,06	54,21±4,95

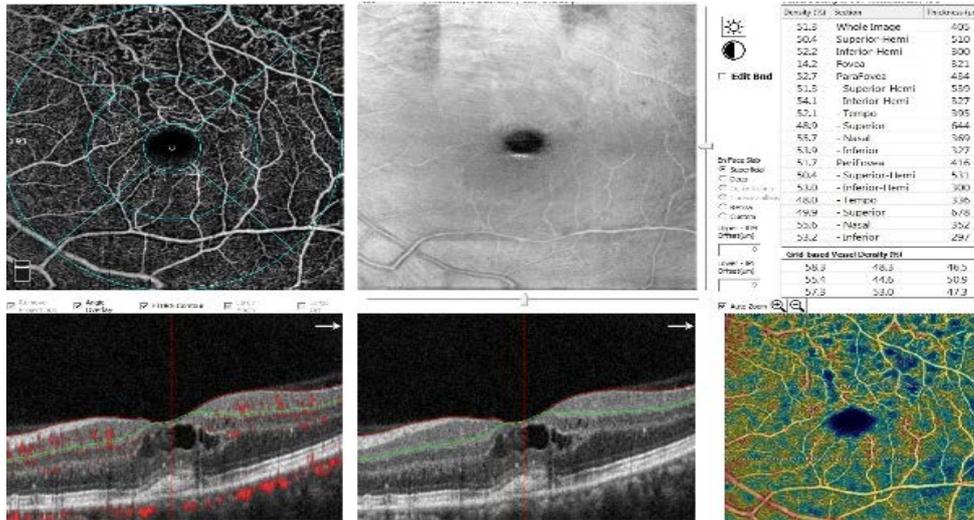


Рис. 2. Снимок ОКТ-А с определением плотности капилляров в поверхностном капиллярном сплетении

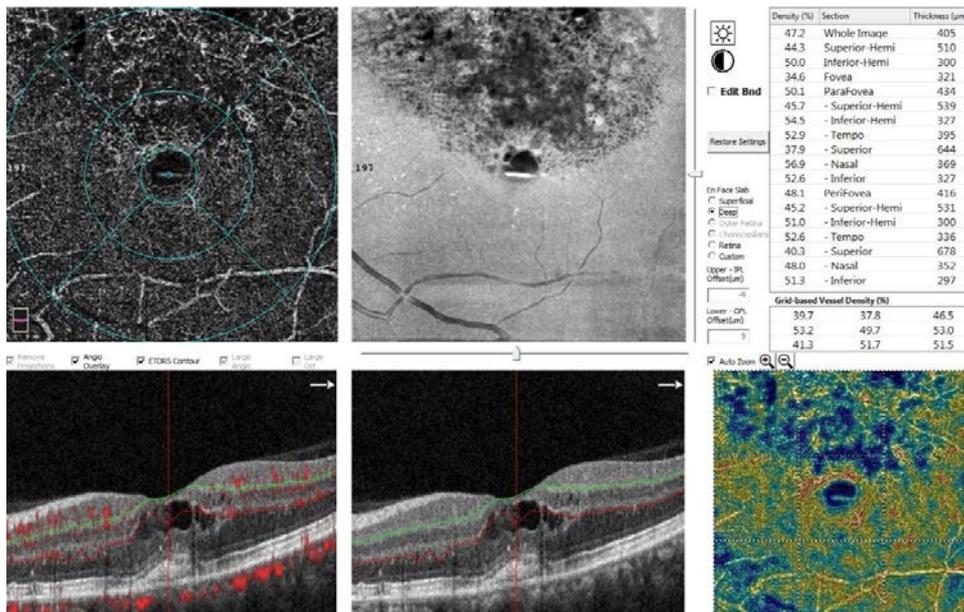


Рис. 3. Снимок ОКТ-А определения плотности капилляров в глубоком капиллярном сплетении

Уязвимость ГКС при ОВЦВС связана с более низким перфузионным давлением, чем давление в ПКС [10]. Микрососудистые изменения при ОВЦВС более выражены в ГКС, чем в ПКС, что может быть обусловлено архитектоникой сосудов в этих двух сплетениях [11]. ГКС состоит из капилляров с вихревой конфигурацией, центр которых выровнен с ходом венул в ПКС. Кровь из ГКС собирается в более крупные поверхностные вены, такая конфигурация сосудов ранее была описана у животных. Таким образом, повышение венозного давления при ОВЦВС напрямую передается в ГКС [12]. Помимо этого, существует прямое соединение поверхностных капилляров с артериолами сетчатки, обеспечивающее капиллярам ПКС более высокое перфузионное давление и оксигенацию, что может в некоторой степени их защитить от ишемии.

Форма и размер ФАЗ значительно различаются у здоровых людей. Известно, что при ОВЦВС расширяется ФАЗ, причинным фактором нарушения зрения может быть нарушение макулярной микроциркуляции [13]. В основной группе площадь ФАЗ составила

$0,39 \pm 0,05 \text{ мм}^2$, в контрольной – $0,36 \pm 0,08 \text{ мм}^2$. Нами было отмечено, что у пациентов основной группы показатели площади ФАЗ выше, чем у пациентов группы контроля, что может свидетельствовать о состоянии ишемии. В исследовании не было обнаружено существенных различий в плотности сосудов ФАЗ между поверхностным и глубоким сосудистым комплексом, что может быть вызвано дефицитом сосудов в этой области.

Заключение

Технология ОКТ-А является важным клиническим инструментом для диагностики и последующего наблюдения пациентов с ОВЦВС, обеспечивая визуализацию сосудистых нарушений, которые ранее при стандартной ФАГ, не определялись. ОКТ-А позволяет обнаружить и количественно оценить увеличение ФАЗ, неперфузию капилляров, аномалии микрососудистого русла и признаки сосудистой недостаточности как в поверхностной, так и в глубокой капиллярной сети. Это важно для определения тактики ведения пациентов и показаний к лазерному и хирургическому лечению.

Сведения об авторах статьи:

Кухарская Юлия Игоревна – аспирант отдела лазерной хирургии сетчатки ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России. Адрес: 127486, г. Москва, Бескудниковский бульвар, 59а. E-mail: yuliakuharskaya@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-1095-6378.

Володин Павел Львович – д.м.н., заведомо лазерной хирургии сетчатки ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России. Адрес: 127486, г. Москва, Бескудниковский бульвар, 59а. E-mail: volodinpl@mntk.ru. ORCID: 0000-0003-1460-9960.

Иванова Елена Владимировна – к.м.н., врач-офтальмолог отдела лазерной хирургии ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России. Адрес: 127486, г. Москва, Бескудниковский бульвар, 59а. E-mail: elena-mntk@yandex.ru. ORCID: 0000-0001-9044-3400.

ЛИТЕРАТУРА

1. Natural history of branch retinal vein occlusion: an evidence-based systematic review / S. Rogers [et al.] // *Ophthalmology*. – 2010. – Vol. 117, № 6. – P.1094-1101.
2. Wide-field angiography in retinal vein occlusions / S. Colin [et al.] // *Int. J. Retina Vitreous*. – 2019. – Vol.12, № 5 (Suppl 1) – P.18.
3. Spaide R.F. Volume-rendered optical coherence tomography of retinal vein occlusion. Pilot study / R.F. Spaide // *Am. J. Ophthalmol.* – 2016. – №165. – P.133-144.
4. Optical coherence tomography angiography in retinal vein occlusion: evaluation of superficial and deep capillary plexa / F. Coscas [et al.] // *Am. J. Ophthalmol.* – 2016. – №161. – P.160-171.
5. Retinal microvasculature and visual acuity in eyes with branch retinal vein occlusion: imaging analysis by optical coherence tomography angiography / T. Wakabayashi [et al.] // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 2017. – № 58. – P. 2087-2094.
6. Evaluation of macular ischemia in eyes with branch retinal vein occlusion: An Optical Coherence Tomography Angiography Study / S. Kadomoto [et al.] // *Retina*. – 2017. – Vol.38., №2. – P.272-282
7. Features of the macula and central visual field and fixation pattern in patients with retinitis pigmentosa / I. Sayman Muslubas [et al.] // *Retina*. – 2018. – Vol.38., №2. – P.424-431
8. Effect of intravitreal ranibizumab on serous retinal detachment in branch retinal vein occlusion / E. Dogan [et al.] // *Clin. Ophthalmol.* – 2018. – №12. – P.1465-1470.
9. Role for nitric oxide in the hyper permeability and hemodynamic changes induced by intravenous VEGF / R.Tilton [et al.] // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 1999. – Vol.40., №3. – P.689-696.
10. Optical coherence tomography angiography of retinal venous occlusion / A. Kashani [et al.] // *Retina*. – 2015. – №352. – P.323-2331.
11. Optical coherence tomography angiography in retinal vein occlusion treated with dexamethasone implant: A new test for follow-up evaluation / A. Glacet-Bernard [et al.] // *Eur. J. Ophthalmol.* – 2016. – №26. – P. 460-468.
12. Structural and hemodynamic analysis of the mouse retinal microcirculation / M. Paques [et al.] // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 2003. – №44. – P. 4960-4967
13. Retinal capillary network and foveal avascular zone in eyes with vein occlusion and fellow eyes analyzed with optical coherence tomography angiography retinal capillary network and FAZ in RVO with OCTA / M. Adhi [et al.] // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 2016. – №57. – P. 486-94.

REFERENCES

1. Natural history of branch retinal vein occlusion: an evidence-based systematic review / S. Rogers [et al.] // *Ophthalmology*. – 2010. – Vol. 117, № 6. – P.1094-1101.
2. Wide-field angiography in retinal vein occlusions / S. Colin [et al.] // *Int. J. Retina Vitreous*. – 2019. – Vol.12, № 5 (Suppl 1) – P.18.

3. Spaide R.F. Volume-rendered optical coherence tomography of retinal vein occlusion. Pilot study / R.F. Spaide // Am. J. Ophthalmol. – 2016. – №165. – P.133–144.
4. Optical coherence tomography angiography in retinal vein occlusion: evaluation of superficial and deep capillary plexa / F. Coscas [et al.] // Am. J. Ophthalmol. – 2016. – №161. – P.160–171.
5. Retinal microvasculature and visual acuity in eyes with branch retinal vein occlusion: imaging analysis by optical coherence tomography angiography / T. Wakabayashi [et al.] // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. – 2017. – № 58. – P. 2087–2094.
6. Evaluation of macular ischemia in eyes with branch retinal vein occlusion: An Optical Coherence Tomography Angiography Study / S. Kadomoto [et al.] // Retina. – 2017. – Vol.38., №2. – P.272-282
7. Features of the macula and central visual field and fixation pattern in patients with retinitis pigmentosa / I. Sayman Muslubas [et al.] // Retina. – 2018. – Vol.38., №2. – P.424-431
8. Effect of intravitreal ranibizumab on serous retinal detachment in branch retinal vein occlusion / E. Dogan [et al.] // Clin. Ophthalmol. – 2018. – №12. – P.1465–1470.
9. Role for nitric oxide in the hyper permeability and hemodynamic changes induced by intravenous VEGF / R.Tilton [et al.] // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. – 1999. – Vol.40., №3. – P.689–696.
10. Optical coherence tomography angiography of retinal venous occlusion / A. Kashani [et al.] // Retina. – 2015. – №352. – P.323–2331.
11. Optical coherence tomography angiography in retinal vein occlusion treated with dexamethasone implant: A new test for follow-up evaluation / A. Glacet-Bernard [et al.] // Eur. J. Ophthalmol. – 2016. – №26. – P. 460–468.
12. Structural and hemodynamic analysis of the mouse retinal microcirculation / M. Paques [et al.] // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. – 2003. – №44. – P. 4960–4967
13. Retinal capillary network and foveal avascular zone in eyes with vein occlusion and fellow eyes analyzed with optical coherence tomography angiography retinal capillary network and FAZ in RVO with OCTA / M. Adhi [et al.] // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. – 2016. – №57. – P. 486–94.

УДК 618.14-006.36
© Коллектив авторов, 2021

К.М. Атаянц, Т.Е. Курманбаев, Ю.Л. Тимошкова,
А.А. Шмидт, М.В. Кубасов, А.А. Куженьязов
**КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ МИОМЫ МАТКИ
У ПАЦИЕНТОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА**
ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» МО РФ,
г. Санкт-Петербург

Цель исследования: установить клинико-морфологические особенности миомы матки в зависимости от уровня экспрессии рецепторов α -SMA, CD34, Ki-67.

Материал и методы. Проведен ретроспективный анализ историй болезни пациенток с диагнозом миома матки, подвергшихся хирургическому лечению в гинекологическом отделении клиники акушерства и гинекологии ВМедА имени С.М. Кирова за период 2017-2020 гг.

В исследование включены данные историй болезни 110 пациенток, с оперативным лечением в объеме лапароскопической миомэктомии. Размеры удаленной опухоли превышали 8 см. По результатам иммуногистохимического исследования пациентки были разделены на 2 группы: экспрессия α -SMA, CD34, Ki-67 менее 1% – 1-я группа (n=58), экспрессия α -SMA, CD34, Ki-67 1-5% – 2-я группа (n=52). Статистический анализ проводился с использованием программ Microsoft Office Excel и программной среды R-Studio.

Результаты. Повышенный уровень экспрессии α -SMA, CD34, Ki-67(1-5%) достоверно сопряжен с множественной миомой матки ($p=0,0003$) и быстрым ростом миоматозного узла ($p=0,004$). Также выявлена достоверная корреляция объема интраоперационной кровопотери и степени экспрессии рецепторов пролиферации ($p=0,0007$).

Заключение. Повышенную экспрессию факторов пролиферации можно рассматривать критерием прогноза рецидива миомы у пациенток репродуктивного возраста, определяющим необходимость динамического наблюдения и превентивной противорецидивной терапии.

Ключевые слова: миома матки, миомэктомия, экспрессия рецепторов, иммуногистохимия, аденомиоз.

К.М. Atayants, T.E. Kurmanbaev, Yu.L. Timoshkova,
A.A. Shmidt, M.V. Kubasov, A.A. Kuzheniyazov
**CLINICAL AND MORPHOLOGICAL FEATURES OF UTERINE FIBROID
IN PATIENTS OF REPRODUCTIVE AGE**

Aim: to establish the clinical and morphological features of uterine fibroids, depending on the level of expression α -SMA, CD34, Ki-67 receptors.

Material and methods. We carried out a retrospective analysis of the case histories of patients diagnosed with uterine fibroids after surgical treatment in the gynecological department of the clinic of obstetrics and gynecology of the Medical Academy named after S.M. Kirov for the period of 2017-2020.

In total, the study included data from the case histories of 110 patients who underwent laparoscopic myomectomy. The size of the removed tumor exceeded 8 cm. According to the results of immunohistochemical studies, the patients were divided into 2 groups: the expression of α -SMA, CD34, Ki-67 less than 1% – 1 group (n = 58), the expression of α -SMA, CD-34, Ki-67 from 1% – 5% – group 2 (n = 52).

Statistical analysis was carried out using Microsoft Office Excel programs and R – Studio software environment.

Results. The increased expression level of α -SMA, CD34, Ki-67 (1-5%) is reliably associated with multiple uterine myoma ($p = 0.0003$), rapid growth of the myoma node ($p = 0.004$). Also, a significant correlation was found between the volume of intraoperative blood loss and the degree of expression of proliferation receptors ($p = 0.0007$).

Conclusion. Increased expression of proliferation factors can be considered as a criterion for predicting recurrence of fibroids in patients of reproductive age, which determines the need for dynamic monitoring and preventive anti-relapse therapy.

Key words: uterine fibroid, myomectomy, receptors expression, immunohistochemistry, adenomyosis.

Сохраняющаяся актуальность исследования миомы матки у пациенток репродуктивного возраста определяется высокой распространенностью заболевания (20-30%), доказанной ассоциацией с бесплодием (3%), анемическим синдромом, сохраняющейся, несмотря на возможности диагностики, высокой частотой радикальных вмешательств (гистерэктомий), что значительно снижает качество жизни пациенток и их социальную активность [1-4].

Факторами риска развития миомы матки принято считать [2,5]: расовую принадлежность; возраст; раннее менархе; генетические факторы; ожирение и сахарный диабет; артериальную гипертензию.

Патогенез миомы матки является многофакторным. Активно исследуется роль стволовых клеток в развитии и росте миомы матки. Половые стероиды обеспечивают рост и дифференциацию стволовых клеток несмотря на низкий уровень экспрессии рецепторов к ним в миометрии [6].

Миома состоит из четырех компонентов: гладкомышечных клеток, гладкомышечных клеток сосудов и двух типов фибробластов (фибробластов и фиброцитов, связанных с фиброидами). Эти типы клеток являются клональными, происходящими из одной и той же клетки (клетки-предшественницы миомы). Вышеперечисленные ткани демонстрируют различную экспрессию генов, связанных с миомой: CRABP2 (кодирующий клеточный белок 2, связывающий ретиноевую кислоту), PGR (кодирующий рецептор В прогестерона) и TGFBR2 (кодирующий рецептор 2 TGFβ₃) [7].

Moravek M.B., et al. (2017) сообщили о том, что клетки миомы матки представлены тремя различными популяциями в зависимости от степени экспрессии рецепторов CD34 / CD49b: CD34⁺ / CD49b⁺, CD34⁺ / CD49b⁻, CD34⁻ / CD49b⁻. Популяцию клеток CD34⁺ / CD49b⁺ составили клетки-предшественницы, способные к образованию колоний *in vitro*, а также имеющие низкие уровни экспрессии к эстрогенам и прогестерону. Эти клетки способны к асимметричному делению, что дает возможность как к самообновлению, так и к воспроизведению дочерних клеток CD34⁺ / CD49b⁻ и в конечном итоге позволяет развиваться в дифференцированные, зрелые клетки лейомиомы CD34⁻ / CD49b⁻. Процесс пролиферации регулируется IGF-2 и опосредуется через WNT-β-катенин. Данный процесс стимулирует продукцию трансформирующего фактора роста-

β₃ (TGFβ₃) [7,8], который способен индуцировать экспрессию фибронектина и пролиферацию клеток в доклинических миомах в большей степени, чем в миометрии. Кроме того, количество и топография фибронектина в миоме изменены по сравнению с неизменным миометрием [9].

Особенность строения микроциркуляторного русла миом матки напрямую зависит от гистологического типа опухоли: для миом с выраженным склерозом характерно наличие обрывков сосудов среди склеротической ткани; для простых миом – выраженное развитие микроциркуляторного русла с преобладанием прекапиллярного и посткапиллярного компонента, а также анастомозов между ними; для пролиферирующих миом характерно большое количество истинных сосудисто-капиллярных петель, а также большое количество новообразующихся капилляров, так называемый коронарный тип кровоснабжения, характерны очаги незавершенного ангиогенеза [10,11].

В настоящее время считается, что прогестерон и его рецепторы (PR-α и PR-β) могут играть важную роль в росте миомы, модулируя экспрессию сигнальных белков фактора роста, а также регулирующие гены, связанные с пролиферацией, апоптозом и дифференцировкой. И ER-α, и ER-β экспрессируются в миоме после дифференцировки клеток-предшественников. Однако связывание эстрогенов с ER-α имеет большую разрешающую функцию, чем индукция PR прогестероном.

Кроме того, повышенная локальная экспрессия ароматазы играет важную роль в патогенезе миомы, особенно у чернокожих женщин [12].

В последнее время появляется все больше данных о том, что прогестерон может быть более важным регулятором роста миомы, чем эстрогены. В опытах моделирования ксенотрансплантата миомы на грызунах установлено, что прогестерон является основным регулятором роста и поддержания объема миомы [7].

Клинические симптомы миомы матки проявляются только у 30-40% женщин и определяются локализацией, множественностью и размерами миомы. Чаще всего в клинической картине преобладают аномальные маточные кровотечения, анемический синдром, тазовые боли, а также нарушение функции соседних органов [2,9].

Цель исследования – установить клинико-морфологические особенности миомы матки в зависимости от уровня экспрессии рецепторов α-SMA, CD34, Ki-67.

Материал и методы

Проведен ретроспективный анализ историй болезни пациенток с диагнозом миома матки, подвергшихся хирургическому лечению в гинекологическом отделении клиники акушерства и гинекологии ВМедА имени С.М. Кирова за период 2017-2020 гг. Проводился анализ жалоб, анамнеза, особенностей оперативного лечения, а также результатов патоморфологического и иммуногистохимического исследования.

В исследование включены данные историй болезни 110 пациенток после оперативного лечения в объеме лапароскопической миомэктомии. При этом размеры удаленной опухоли превышали 8см. По результатам иммуногистохимического исследования пациентки были разделены на 2 группы: экспрессия α -SMA, CD34, Ki-67 менее 1% – 1-я группа (n=58), экспрессия α -SMA, CD34, Ki-67 1-5% – 2-я группа (n=52). Группы были сопоставимы по возрасту: средний возраст пациенток 1-й группы составил 41,3±6,2 года, 2-й группы – 41,3±4,1 года (p>0,05).

Полученные данные обработаны с использованием программ Microsoft Office Excel и программной среды R-Studio. Количественные данные представлены в виде: средних значений показателей (M), ошибки среднеквадратичного отклонения (m), категориальные данные – в виде доли (%). Зависимость степени экспрессии от клинических и морфологических признаков определялась путем расчета критерия Пирсона (χ^2). Результаты

рассматривались как статистически значимые при p<0,05.

Результаты и обсуждение

Клиническая характеристика групп исследования представлена в табл. 1.

Таблица 1
Клиническая характеристика групп исследования

Клинические характеристики пациенток	1-я группа (n=58)	2-я группа (n=52)
Возраст, лет	41,3±6,2	41,3±4,1
Единичный узел миомы	36 (62%)	19 (37%)
Множественная миома матки	22 (38%)	33 (63%)
Быстрый рост миомы матки	2 (3%)	28 (54%)
Аномальные маточные кровотечения	8 (14%)	16 (31%)
Постгеморрагическая анемия	10 (18%)	28 (54%)
УЗ-признаки аденомиоза	4 (7%)	32 (62%)
Нарушение функций соседних органов	15 (26%)	18 (35%)
Дисменорея	45 (78%)	40 (77%)
Тазовая боль	40 (69%)	36 (69%)

В первой группе преобладали единичные миоматозные узлы, в клинической симптоматике ведущими симптомами были дисменорея, тазовая боль, нарушение функций соседних органов (табл. 1).

Во второй группе преобладала множественная миома матки с быстрым ростом наибольшего узла, в клинической симптоматике преобладали аномальные маточные кровотечения с анемией, нарушение функции соседних органов, дисменорея, тазовая боль, а также нарушение функции соседних органов (табл. 1).

В табл. 2 представлены результаты сравнительного анализа, экспрессия α -SMA, CD34, Ki-67 клинических и морфологических признаков миомы тела матки.

Таблица 2
Результаты сравнительного анализа экспрессии α -SMA, CD-34, Ki-67, клинических и морфологических признаков миомы тела матки

Группы	Кол-во узлов		Быстрый рост миомы		Сопутствующий аденомиоз		Постгеморрагическая анемия		Аномальное маточное кровотечение		Объем интраоперационной кровопотери	
	1	>1	Есть	Нет	Есть	Нет	Есть	Нет	Есть	Нет	<230 мл	>230 мл
1-я	36	22	2	56	4	54	10	48	8	50	14	44
2-я	19	33	28	24	32	20	28	24	16	36	32	20
Критерий χ^2	11,2		35,1		37,2		16,2		4,6		15,8	
df	2		1		1		1		1		1	
p-value	0,004		0,0003		0,0001		0,0005		0,03		0,0007	

Ядерный антиген Ki-67 является основным маркером клеточной пролиферации: его экспрессируют клетки, находящиеся в активной фазе клеточного цикла. Он практически не определяется клетками, находящимися в G₀-фазе митоза. В клетках миомы степень его экспрессии напрямую зависит от степени экспрессии рецепторов к эстрогенам [13].

A-Актин гладких мышц (α -SMA) используется в качестве маркера для активированных фибробластов и миоцитов [14]. CD34 рецепторы экспрессируют стволовые клетки-

предшественники. Таким образом, сочетанное определение экспрессии вышеперечисленных рецепторов позволяет судить о степени активности процессов пролиферации в миоматозном узле [8].

В результате проведения оценки взаимосвязи степени экспрессии рецепторов и клинических симптомов (табл. 2) выявлена следующая статистически значимая корреляция: при уровне экспрессии 1-5% в клинической картине преобладает множественная миома матки (p=0,004) или одиночный узел, но с

быстрым ростом ($p = 0,0003$), что связано с повышенной пролиферативной активностью клеток миомы.

Повышенная экспрессия α -SMA, CD34, Ki-67, равная 1-5% (табл. 2), ассоциируется с активной пролиферацией миомы и детерминирует клинически значимые ее проявления. Наличие в клинической картине аномальных маточных кровотечений и анемии ($p = 0,0005$) может быть объяснено, с одной стороны, нарушением сократительной активности неизмененного миометрия за счет наличия миоматозных узлов, а с другой – высокой частотой наличия сопутствующего аденомиоза ($p = 0,0001$).

Достоверная связь объема интраоперационной кровопотери и степени экспрессии

рецепторов ($p = 0,0007$) на наш взгляд может быть объяснена особенностями строения сосудов микроциркуляторного русла пролиферирующих миом: большое количество истинных сосудисто-капиллярных петель, а также большое количество новообразующихся капилляров – коронарный тип кровоснабжения.

Заключение

Повышенную экспрессию факторов пролиферации можно рассматривать как критерий прогноза рецидива миомы у пациенток репродуктивного возраста, что определяет необходимость динамического наблюдения и превентивной противорецидивной терапии.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Сведения об авторах статьи:

Атаянц Каринэ Маратовна – к.м.н., преподаватель кафедры акушерства и гинекологии ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» МО РФ. Адрес: 194175, г. Санкт-Петербург, ул. Клиническая, 6. E-mail: atayants72@gmail.com.

Курманбаев Тимур Ерланович – к.м.н., преподаватель кафедры акушерства и гинекологии ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» МО РФ. Адрес: 194175, г. Санкт-Петербург, ул. Клиническая, 6. Тел. E-mail: timka_rus@inbox.ru.

Тимошкова Юлия Леонидовна – к.м.н., старший преподаватель кафедры акушерства и гинекологии ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» МО РФ. Адрес: 194175, г. Санкт-Петербург, ул. Клиническая, 6. E-mail: yt6959546@yandex.ru.

Шмидт Андрей Александрович – к.м.н., доцент, полковник медицинской службы, начальник кафедры акушерства и гинекологии ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» МО РФ. Адрес: 194175, г. Санкт-Петербург, ул. Клиническая, 6. E-mail: andrey_shmidt@inbox.ru.

Кубасов Максим Валерьевич – студент 5 курса факультета подготовки и усовершенствования гражданских медицинских (фармацевтических) специалистов ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» МО РФ. Адрес: 194175, г. Санкт-Петербург, ул. Клиническая, 6. E-mail: kubasov-maxim.kubasov@yandex.ru.

Куженьязов Азамат Александрович – курсант 6 курса факультета подготовки врачей для Воздушно-космических сил ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» МО РФ. Адрес: 194175, г. Санкт-Петербург, ул. Клиническая, 6. E-mail: a.kuzhenyazov@gmail.com.

ЛИТЕРАТУРА

1. Epidemiology of uterine myomas: a review // R.Sparic [et al.]. – International journal of fertility & sterility. – 2016. – Т.9, №4. – С. 424. DOI: 10.22074/ijfs.2015.4599
2. Миома матки. Клинические рекомендации. ООО «Российское общество акушеров-гинекологов» (РОАГ). [Электронный ресурс]. – 2020. – 48с. (дата обращения: 08.12.2020). http://www.chelsma.ru/files/misc/kr_miomamatki.pdf
3. Клинические протоколы (гинекология). Изд. 2-е, дополн. / под ред. А.А. Шмидта; коллектив авторов Шмидт А.А. [и др.]. – СПб.: СпецЛит., 2018. – 158 с.
4. Vlahos, N.F. Myomas and adenomyosis: impact on reproductive outcome /N.F.Vlahos, T.D Theodoridis., G.A. // Partsinevelos BioMed research international. – 2017. – Т. 2017. DOI: 10.1155/2017/5926470
5. Wise, L.A. Epidemiology of uterine fibroids—from menarche to menopause // L.A. Wise, S.K. Laughlin-Tommaso /Clinical obstetrics and gynecology. – 2016. – Т. 59, №. 1. – С. 2. DOI: 10.1097/GRF.0000000000000164
6. Extracellular matrix in uterine leiomyoma pathogenesis: a potential target for future therapeutics/ M. S. Islam [et al.] //Human reproduction update. – 2018. – Т. 24, №. 1. – С. 59-85. DOI: 10.1093/humupd/dmx032.
7. Uterine fibroids/ E. A. Stewart [et al.] //Nature reviews Disease primers. – 2016. – Т. 2, №. 1. – С. 1-18. DOI: 10.1016/S0140-6736(00)03622-9
8. Paracrine pathways in uterine leiomyoma stem cells involve insulinlike growth factor 2 and insulin receptor A // M. B. Moravek [et al.] / The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. – 2017. – Т. 102, №. 5. – С. 1588-1595. DOI: 10.1210/jc.2016-3497
9. Uterine fibroid management: today and tomorrow / M.M. Dolmans, J.Donnez, L. Fellah //Journal of Obstetrics and Gynaecology Research. – 2019. – Т. 45, №. 7. – С. 1222-1229. DOI: 10.1111/jog.14002
10. Сидорова, И.С. Клинико-морфологические особенности простой и пролиферирующей миомы матки / И.С. Сидорова, М.Б. Агеев //Российский вестник акушера-гинеколога. – 2013. – Т. 13, №. 6. – С. 34-38.
11. Нурмухаметова, Э.Т. Архитектоника миоматозных узлов у женщин, поступивших на лечение методом эмболизации маточных артерий / Э.Т. Нурмухаметова, М.Е. Шляпников, О.Б. Неганова //Вестник медицинского института «Реавиз»: реабилитация, врач и здоровье. – 2019. – №2 (38). – С.48-54.
12. Oestrogen-induced angiogenesis and implantation contribute to the development of parasitic myomas after laparoscopic morcellation/ B. S. Huang [et al.] //Reproductive Biology and Endocrinology. – 2016. – Т. 14, №. 1. – С. 1-12. DOI: 10.1186/s12958-016-0200-y
13. Research on genesis of adipocytic metaplasia in uterine fibroids / H. Sošnik [et al.] //Polish Journal of Pathology. – 2015. – Т. 66, №. 4. – С. 403-409. DOI: 10.5114/pjp.2015.57254
14. α -smooth muscle actin is not a marker of fibrogenic cell activity in skeletal muscle fibrosis / W. Zhao [et al.] //PloS one. – 2018. – Т. 13, №. 1. – С. e0191031. DOI: 10.1371/journal.pone.0191031

REFERENCES

1. Sparic R., Mirkovic L., Malvasi A., Tinelli A. Epidemiology of uterine myomas: a review. International journal of fertility & sterility.2016; 9(4): 424. DOI: 10.22074/ijfs.2015.4599 (In English).

2. Mioma matki. Klinicheskie rekomendatsii. OOO «Rossiiskoe obshchestvo akusherov—ginekologov» (ROAG). [Elektronnyi resurs]. - 2020.-48s. (data obrashcheniya: 08.12.2020). http://www.chelmsa.ru/files/misc/kr_miomamatki.pdf (In Russ).
3. Klinicheskie protokoly (ginekologiya). Izd. 2-e, dopoln. / pod red. A.A. Shmidta; kolektiv avtorov Shmidt A.A. [i dr.] // SPb.: SpecLit., 2018.– 158 s. (In Russ).
4. Vlahos N.F., Theodoridis T.D., Partsinevelos G.A. Myomas and adenomyosis: impact on reproductive outcome. BioMed research international, 2017. DOI: 10.1155/2017/5926470. (In English).
5. Wise L.A., Laughlin-Tommaso S.K. Epidemiology of uterine fibroids—from menarche to menopause. Clinical obstetrics and gynecology. 2016; 59(1): 2. DOI: 10.1097/GRF.000000000000164. (In English).
6. Islam M.S., Ciavattini A., Petraglia F., Castellucci M., Ciarmela P. Extracellular matrix in uterine leiomyoma pathogenesis: a potential target for future therapeutics. Human reproduction update. 2018; 24(1): 59-85. DOI: 10.1093/humupd/dmx032. (In English).
7. Stewart E.A., Laughlin-Tommaso S.K., Catherino W.H., Lalitkumar S., Gupta D., Vollenhoven B. Uterine fibroids. Nature reviews Disease primers. 2016; 2(1): 1-18. DOI: 10.1016/S0140-6736(00)03622-9. (In English).
8. Moravek M.B., Yin P., Coon J.S., Ono M., Druschitz S.A., Malpani S.S., Bulun S.E. Paracrine pathways in uterine leiomyoma stem cells involve insulinlike growth factor 2 and insulin receptor A. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2017; 102(5): 1588-1595. DOI: 10.1210/je.2016-3497. (In English).
9. Dolmans M.M., Donnez J., Fellah L. Uterine fibroid management: Today and tomorrow. Journal of Obstetrics and Gynaecology Research. 2019; 45(7): 1222-1229. DOI: 10.1111/jog.14002. (In English).
10. Sidorova I.S., Kliniko-morfologicheskie osobennosti prostoi i proliferiruyushchei miomy matki. Rossiiskii vestnik akushera-ginekologa. 2013; 13(6): 34-38 (In Russ).
11. Nurmukhametova E.T., Shlyapnikov M.E., Neganova O.B. Arkhitektonika miomatoznykh uzlov u zhenshchin, postupivshikh na lechenie metodom embolizatsii matochnykh arterii. Vestnik meditsinskogo instituta «Reaviz»: reabilitatsiya, vrach i zdorov'e. 2019; 38(2): 48-54 (In Russ).
12. Huang B.S., Yang M.H., Wang P.H., Li H.Y., Chou T.Y., Chen Y.J. Oestrogen-induced angiogenesis and implantation contribute to the development of parasitic myomas after laparoscopic morcellation. Reproductive Biology and Endocrinology. 2016; 14(1): 1-12. DOI: 10.1186/s12958-016-0200-y. (In English).
13. Sośnik H., Jeleń M., Kosiński M., Sośnik K. Research on genesis of adipocytic metaplasia in uterine fibroids. Polish Journal of Pathology. 2015; 66(4): 403-409. DOI: 10.5114/pjp.2015.57254. (In English).
14. Zhao W., Wang X., Sun K. H., Zhou L. α -smooth muscle actin is not a marker of fibrogenic cell activity in skeletal muscle fibrosis. PLoS one. 2018; 13(1): e0191031. DOI: 10.1371/journal.pone.0191031. (In English).

УДК 616.72-007.248
© Коллектив авторов, 2021

К.В. Корочина, Т.В. Чернышева, И.Э. Корочина, Л.Р. Тенчурина, Г.Э. Кузнецов
**КЛИНИЧЕСКИЕ МАНИФЕСТАЦИИ И КОМОРБИДНЫЙ ФОН
У ПАЦИЕНТОВ С ГОНАРТРОЗОМ ВОЗРАСТНОГО,
ПОСТТРАВМАТИЧЕСКОГО, МЕТАБОЛИЧЕСКОГО
И СМЕШАННОГО ГЕНЕЗОВ**
ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Оренбург

Цель работы – выявить и проанализировать клинические особенности и распространенность коморбидной патологии у пациентов с возрастным, посттравматическим, метаболическим и смешанным генезами гонартроза.

Материал и методы. Исследовано 120 пациентов с гонартрозом III-IV рентгенологических стадий, разделенных на 4 группы по 30 человек в зависимости от фенотипа остеоартрита (ОА): возрастной, посттравматический, метаболический и смешанный. Всем пациентам проводились клиническое обследование основного и сопутствующих заболеваний, сбор жалоб, анамнез, осмотр, верификацию коморбидной патологии, рентгенография коленных суставов и статистическая обработка полученных данных.

Результаты. Возрастной ОА у обследованных больных характеризовался поздним дебютом, наибольшим возрастом пациентов, редким синовитом, высокой распространенностью ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии, остеопороза, гипотиреоза, абдоминального ожирения без метаболического синдрома. Посттравматический ОА отличался наименьшей распространенностью коморбидной патологии, кроме хронического холецистита. Метаболический фенотип сопровождался частым синовитом, IV рентгенологической стадией ОА, частой сердечно-сосудистой, эндокринной, метаболической и гастроэнтерологической коморбидностью. Смешанный ОА отличался частыми сопутствующими метаболическими и эндокринными нарушениями, хроническим гастритом.

Заключение. Выявленные клинико-патогенетические различия между фенотипами гонартроза нуждаются в индивидуализированном подходе в лечении разных категорий больных с ОА с учетом сопутствующей патологии.

Ключевые слова: остеоартроз, коленный сустав, фенотип, коморбидность.

K.V. Korochina, T.V. Chernysheva, I.E. Korochina, L.R. Tenchurina, G.E. Kuznetsov
**CLINICAL MANIFESTATIONS AND COMORBIDITY IN PATIENTS
WITH AGE-RELATED, POSTTRAUMATIC, METABOLIC
AND MIXED GENESIS OF GONARTHROSIS**

Objective was to identify and analyze clinical features and prevalence of comorbid pathology in patients with age-related, post-traumatic, metabolic and mixed genesis of gonarthrosis.

Material and methods. The study was conducted on 120 patients with III-IV radiological stages of gonarthrosis, divided into 4 groups of 30 people, depending on osteoarthritis (OA) phenotype: age-related, posttraumatic, metabolic and mixed. All patients underwent clinical examination of basic and comorbid diseases with collection of complaints, anamnesis, physical examination, verification of comorbid pathology, knee joints X-ray and statistical processing of data obtained.

Results. Age-related OA was characterized by the latest onset, the highest age of patients, rare synovitis, high prevalence of coronary heart disease, arterial hypertension, osteoporosis, hypothyroidism, and abdominal obesity without metabolic syndrome.

Posttraumatic OA was characterized by the lowest prevalence of comorbid pathology, except for chronic cholecystitis. Metabolic phenotype was accompanied by frequent synovitis, IV OA stage, frequent cardiovascular, endocrine, metabolic and gastrointestinal comorbidities. Mixed OA was characterized by frequent comorbid metabolic and endocrine disorders and chronic gastritis.

Conclusion. Revealed clinical and pathogenetic differences between phenotypes of gonarthrosis require individualized approach to treatment of different categories of patients with OA, taking into account comorbid pathology.

Key words: osteoarthritis, knee joint, phenotype, comorbidity.

Остеоартрит (ОА) представляет собой гетерогенную группу заболеваний различной этиологии, но со сходными биологическими, морфологическими, клиническими проявлениями и исходом с поражением всех компонентов сустава [1]. Патологические изменения первоначально развиваются на молекулярном уровне, что приводит к физиологическим и структурным нарушениям, которые обуславливают определенную симптоматику [2].

Очевидная клиничко-патогенетическая вариабельность ОА сместила фокус внимания ученых на структурирование заболевания и идентификацию его фенотипов. В настоящее время под фенотипами понимаются такие подтипы ОА, которые различаются лежащими в основе патобиологическими и болевыми механизмами и их структурными и функциональными последствиями [3]. Актуальность проблемы оказалась столь большой, что попытка фенотипирования заболевания была впервые представлена в обновленных рекомендациях Европейского общества по клиническим и экономическим аспектам остеопороза, остеоартрита и заболеваний опорно-двигательного аппарата (ESCEO) [4].

В то же время нет единых требований по выделению фенотипов ОА до сих пор, хотя перспективы данного направления огромны: индивидуальный подбор терапии, переход от симптоматического к болезнь-модифицирующему лечению, разработка профилактических методов с учетом фенотипически детерминированных факторов риска [5].

В одной из предыдущих работ нами были представлены особенности клиничко-функционального состояния коленных суставов и качества жизни пациентов с разными фенотипами ОА [6]. Нами было выявлено, что метаболический фенотип характеризуется наибольшими значениями индекса WOMAC, Лекена и наихудшими показателями физического и психического компонентов качества жизни, что согласуется с мировыми литературными данными [7], в то время как посттравматический фенотип отличался меньшими уровнями альгофункциональных индексов и лучшими значениями качества жизни. Тем не менее ряд важных клинических характеристик и особенностей ОА по его фенотипам, например выраженность синовита, длительность прогрессирования заболевания до поздних ста-

дий, требует дальнейшего изучения. Это соответствует одному из концептуальных подходов к фенотипированию ОА, представленных в работе F. Berenbaum (2019) [8]: движение «сверху вниз» («top down»), то есть детализация уже известных фенотипов, выделенных на основании факторов риска заболевания.

В последние годы наблюдается выделение отдельных подтипов даже в пределах одного фенотипа в зависимости от наличия сопутствующих заболеваний [9]. Считается, что коморбидность способна модифицировать течение ОА [10] так, что ее наличие стало рассматриваться как самостоятельный классификационный критерий, отмеченный в рекомендациях Международного сообщества по изучению остеоартроза (OARSI) [11]. Среди всех сопутствующих заболеваний статистическое лидерство принадлежит сердечно-сосудистой патологии, которую обнаруживают более, чем в 50% случаев у пациентов с ОА [12]. Эти взаимно отягощающие заболевания имеют общие патогенетические звенья. Не менее важные взаимосвязи были выявлены между ОА и ожирением (ключевой экзогенный фактор риска заболевания), сахарным диабетом, компонентами метаболического синдрома [7,13,14]. В работе Волошиной Л.А. с соавт. (2016) [9] почти пятая часть больных ОА имела сопутствующий гипотиреоз, который значительно усугублял манифестацию основного заболевания. Несмотря на отсутствие прямых взаимосвязей с заболеваниями желудочно-кишечного тракта, статистические данные свидетельствуют о более частом выявлении язвенной болезни желудка, гастрита, желчно-каменной болезни и хронического холецистита среди пациентов с ОА [15].

Тем не менее большое количество исследований по статистической коморбидности не оценивало её в пределах фенотипов ОА, что объясняет широкую распространенность сопутствующих нозологий: разные исследования брали во внимание «разный» ОА. Так, например, для ожирения, эти «рамки» составили 22% [16] – 82,3% [17]. Таким образом, верификация коморбидного фона является важнейшей клинической характеристикой фенотипа заболевания и представляет одну из актуальных задач нашего исследования.

Цель исследования – выявить и проанализировать клинические особенности и распро-

страненность коморбидной патологии у пациентов с возрастным, посттравматическим, метаболическим и смешанным генезами гонартроза.

Материал и методы

В данном исследовании участвовали 120 пациентов с гонартрозом (по R.D. Althman, 1991) III–IV рентгенологических стадий (согласно Kellgren и Lawrence, 1957), направленных в стационар на тотальное эндопротезирование коленного сустава за период 2015–2018 гг. Работа проводилась с соблюдением этических требований, подробным информированием пациентов об их участии в исследовании и добровольном согласии. Все больные были старше 50 лет. Их разделили на 4 группы по 30 человек в зависимости от изучаемого фенотипа: возрастной (отсутствие ожирения/метаболического синдрома и травмы суставов), посттравматический (травма сустава с УЗИ/МРТ-подтверждением повреждений), метаболический (индекс массы тела (ИМТ) выше 30 м/кг^2 и/или метаболический синдром у пациентов без травматизации сустава), смешанный (сочетание факторов). Для достижения патогенетической однородности выделяемых групп влияние других факторов риска исключалось, поэтому пациенты с «профессиональным», «спортивным» ОА, а также с другими ревматологическими заболеваниями, поражением суставов другой этиологии (асептические некрозы, внутрисуставные переломы), или отказывающиеся от участия в исследовании не входили.

Всем пациентам проводили клиническое обследование основного и сопутствующих заболеваний. Общеклинический осмотр включал: сбор жалоб и данных анамнеза, осмотр по общепринятой для ревматологических больных схеме, что позволяло предположить факторы риска ОА и его фенотип. При внешнем осмотре пациента оценивали положение конечности, признаки периартрита и синовита пораженного коленного сустава, его деформацию и дефигурацию, наличие крепитации, характер боли при пальпации. В ходе оценки коморбидности наличие ожирения определялось на основании: ИМТ в соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения, процентного содержания жира путем жиросциатора OMRON BF-306, определения обхвата талии (ОТ), обхвата бедер (ОБ). У всех пациентов оценивали метаболический синдром на основании критериев, предложенных Международной диабетической ассоциацией IDF (International Diabetes Federation) от 2005 года. Коморбидные сердечно-сосудистые заболевания, сахар-

ный диабет 2-го типа, патология щитовидной железы, желудочно-кишечного тракта, дыхательной и мочеполовой систем определялись на основании имеющейся медицинской документации, а при необходимости путем проведения дополнительных клинических, лабораторных и инструментальных обследований согласно стандартам и протоколам ведения больных с соответствующими нозологиями. Рентгенография коленного сустава выполнялась в прямой и боковой проекциях и использовалась для верификации диагноза гонартроз. Статистическую обработку данных выполняли по программе «Statistica 10.0» с использованием непараметрических методов (определение медианы, верхнего и нижнего квартилей, критерий Манна–Уитни для анализа достоверности различий между группами). Числовой критерий достоверности различий для всех методов статистического исследования составил 0,05.

Результаты исследования

Общая характеристика больных. Гендерно-возрастное распределение пациентов было следующим: 90 (75%) женщин и 30 (25%) мужчин, средний возраст составил 63 [58–69] года, средний возраст мужчин – 65 [63–77] лет, женщин – 63 [56–67] года. На момент исследования 82 (68,3%) человека имели гонартроз III рентгенологической стадии, 38 (31,7%) человек – IV стадии. Клинические признаки синовита были обнаружены у 74 (61,6%) человек. Средняя клиническая длительность гонартроза составила 10 [6–19] лет, заболевание дебютировало в возрасте примерно 52 [42–62] лет. Среди сопутствующей патологии чаще всего обнаруживались: артериальная гипертензия ($n=98$, 81,7%), хронический гастрит ($n=81$, 67,5%), хроническая сердечная недостаточность ($n=51$, 42,5%), варикозная болезнь вен ($n=50$, 41,7%), хронический панкреатит ($n=50$, 41,7%), хронический холецистит ($n=50$, 41,7%), ишемическая болезнь сердца ($n=44$, 36,7%), хронический пиелонефрит ($n=44$, 36,7%), хронический бронхит ($n=42$, 35%), желчно-каменная болезнь ($n=40$, 33,6%), гипотиреоз ($n=21$, 17,5%), мочекаменная болезнь ($n=17$, 14,2%), сахарный диабет 2-го типа ($n=15$, 12,5%).

Клинические особенности возрастного, посттравматического, метаболического и смешанного фенотипов гонартроза представлены на рис. 1. Как видно из рис. 1, больные в группе возрастного фенотипа оказались достоверно старше по сравнению с остальными. В этой же группе было наибольшее количество мужчин, их соотношение с женщинами составило 2:3, в то время как при метаболическом и смешан-

ном ОА оно составило 2:13. Средняя клиническая длительность гонартроза не имела достоверных различий, при этом заболевание дебютировало достоверно позже в группе возрастного фенотипа. Частота клинического синовита была наибольшей при метаболическом фенотипе, в то время как возрастной фенотип ОА

отличался наименьшей частотой воспалительных проявлений. Среди больных с гонартрозом смешанного и реже метаболического генеза встречаемость IV стадии заболевания была наибольшей, то есть именно в этих группах болезнь чаще прогрессировала до терминальной рентгенологической стадии.

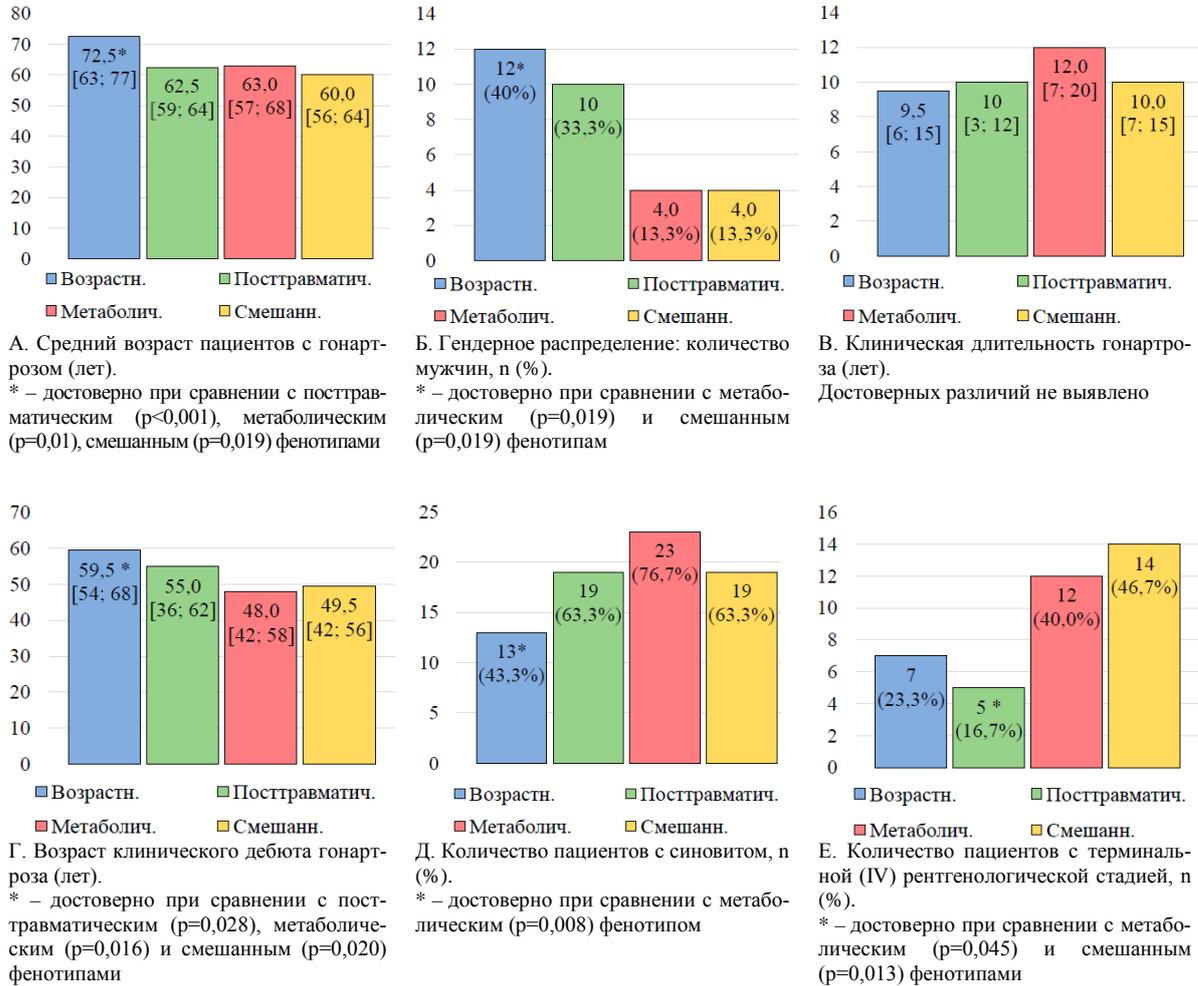


Рис. 1. Клиническая характеристика пациентов с гонартрозом разных фенотипов

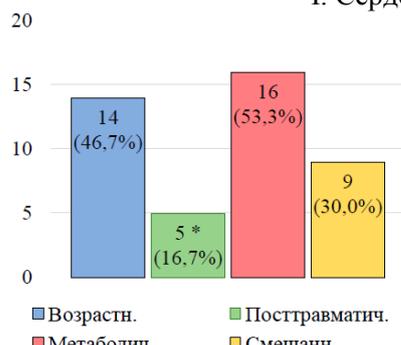
Анализ коморбидности пациентов с возрастным, посттравматическим, метаболическим и смешанным гонартрозами представлен на рис. 2.

При оценке сопутствующей сердечно-сосудистой патологии у больных с гонартрозом ишемическая болезнь сердца и артериальная гипертония встречались достоверно чаще при возрастном и метаболическом ОА, а хроническая сердечная недостаточность лидировала у больных с метаболическим фенотипом, вопреки ожиданиям обнаружить ее преимущественно у пациентов старшего возраста (возрастного фенотипа).

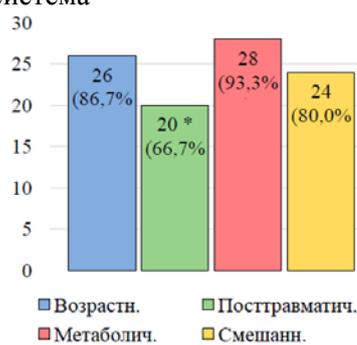
Среди метаболических и эндокринных заболеваний абдоминальное ожирение, ключевой компонент метаболического синдрома, выявлялось у большинства больных метаболического и смешанного, а также у трети больных возрастного фенотипа ОА. Сахарный диа-

бет с почти одинаковой частотой присутствовал только в группах с ожирением. Гипотиреоз встречался чаще при возрастном и смешанном ОА и отсутствовал при посттравматическом ОА. Остеопороз обнаруживался достоверно чаще в возрастном фенотипе. Хронический гастрит чаще встречался в группах метаболического и смешанного ОА, что, вероятно, связано с частым приемом нестероидных противовоспалительных средств (именно эти группы характеризовались частым синовитом). Желчно-каменная болезнь лидировала при возрастном и метаболическом ОА. Хронический панкреатит чаще выявлялся при метаболическом, а хронический некалькулезный холецистит – при посттравматическом ОА. Патология вен нижних конечностей, заболевания дыхательной и мочевыделительной систем не имела достоверных различий между группами.

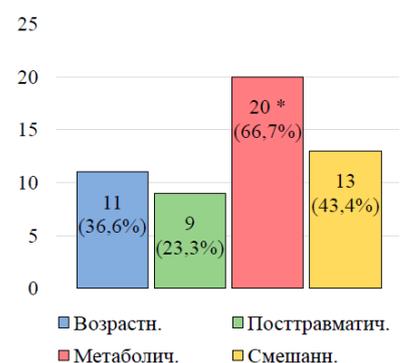
I. Сердечно-сосудистая система



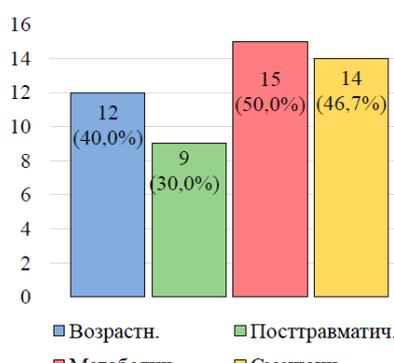
А. Количество пациентов с ишемической болезнью сердца, n (%).
* – достоверно при сравнении с возрастным (p=0,013) и метаболическим (p=0,003) фенотипами



Б. Количество пациентов с артериальной гипертензией, n (%).
* – достоверно при сравнении с возрастным (p=0,010) и метаболическим (p=0,047) фенотипами



В. Количество пациентов с хронической сердечной недостаточностью, n (%).
* – достоверно при сравнении с возрастным (p=0,020) и посттравматическим (p<0,001) фенотипами

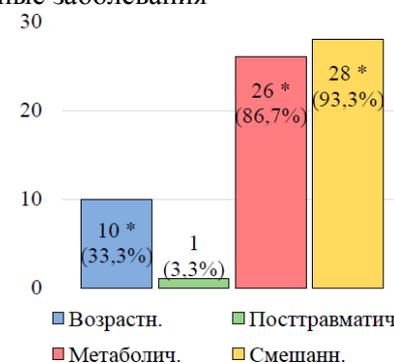


Г. Количество пациентов с варикозной болезнью вен нижних конечностей, n (%).
Достоверных различий не выявлено

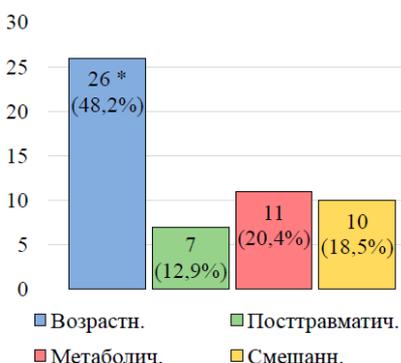
II. Метаболические и эндокринные заболевания



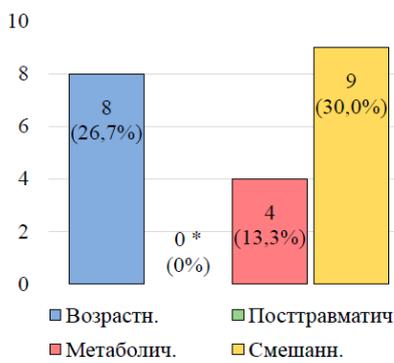
Д. Количество пациентов с сахарным диабетом 2 типа, n (%).
* – достоверно при сравнении с возрастным (p=0,005) и посттравматическим (p=0,003) фенотипами



Е. Количество пациентов с абдоминальным ожирением, n (%).
* – достоверно при сравнении с возрастным, посттравматическим ОА (p<0,05)

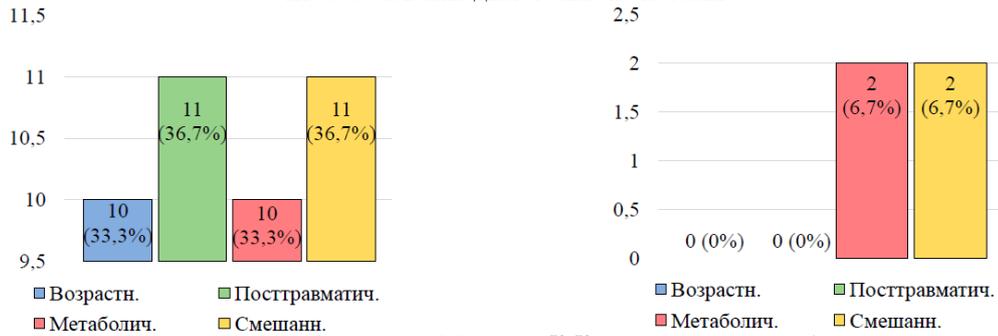


Ж. Количество пациентов с остеопорозом, n (%).
* – достоверно при сравнении с посттравматическим (p=0,003), метаболическим (p=0,023) и смешанным (p=0,015) фенотипами

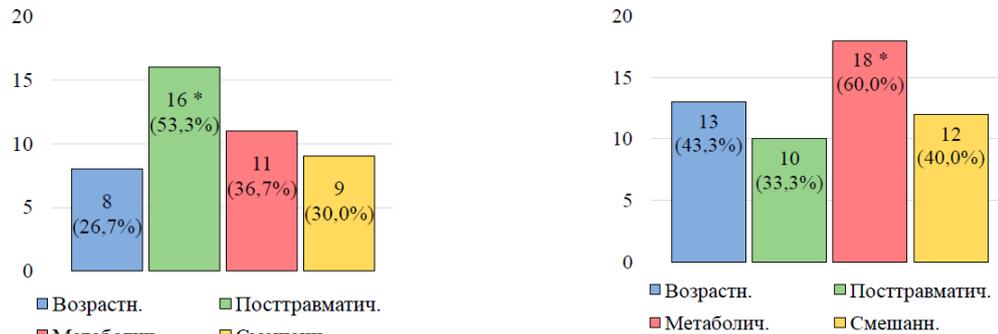
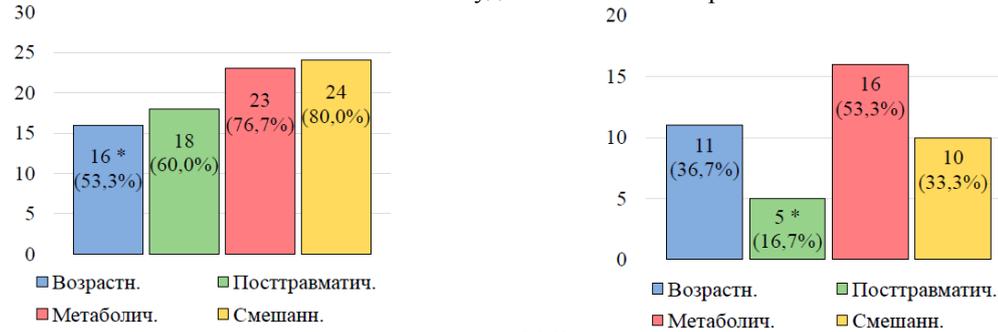


З. Количество пациентов с гипотиреозом, n (%).
* – достоверно при сравнении с возрастным, метаболическим и смешанным (p<0,001) фенотипами

III. Заболевания дыхательной системы



IV. Заболевания желудочно-кишечного тракта



V. Заболевания мочеполовой системы

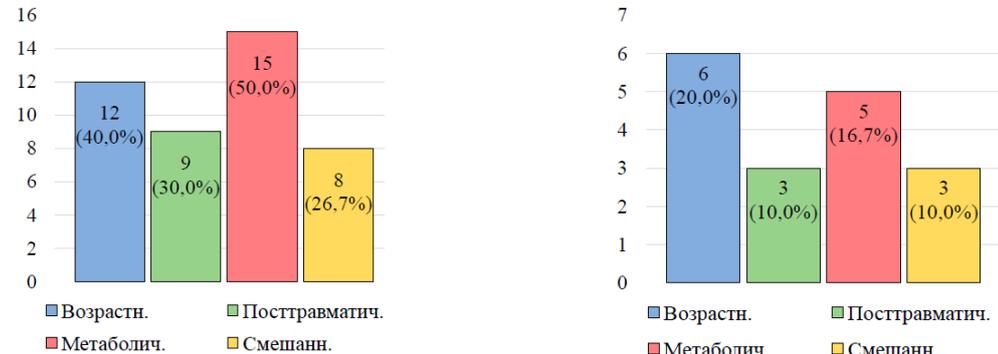


Рис. 2. Распределение коморбидной патологии у пациентов с гонартрозом разных фенотипов

Обсуждение

Проведенное исследование выявило особенности клинической картины и коморбидно-го фона пациентов с гонартрозом на поздних

стадиях в зависимости от влияния наиболее распространенных факторов риска ОА и формируемых ими фенотипов (возрастной, посттравматической, метаболической, смешан-

ный). В группе пациентов без ожирения и травматизации сустава (возрастной фенотип) ОА дебютировал значительно позже с традиционной клинической картиной и наименее выраженным гендерным дисбалансом. Вероятно, данный фенотип наиболее полно соответствует классической концепции ОА как «болезни изнашивания». В патогенезе посттравматического фенотипа преобладает влияние экзогенного фактора (травма), который сопровождался наименьшей распространенностью коморбидных заболеваний, в том числе таких значимых для ОА, как сердечно-сосудистые, метаболические и эндокринные расстройства. Метаболический фенотип ОА характеризовался наиболее острой клинической картиной заболевания с выраженным рентгенологическим прогрессированием до терминальной стадии. Важную роль здесь играет не только комплекс метаболических нарушений, обуславливающих низкоинтенсивное воспаление и частый синовит, но и высокая распространенность коморбидной патологии, особенно сердечно-сосудистых заболеваний, а также некоторых гастроинтестинальных, которые по современным представлениям являются частью метаболического континуума [18].

Можно заключить, что наличие выявленных различий между фенотипами гонартроза, несомненно, требует индивидуализированного подхода в лечении разных категорий больных ОА. Пациентам с возрастным фенотипом требуется взвешенное назначение нестероидных противовоспалительных средств с учетом возраста, риска/пользы в отношении сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний, тем более что клиническая выраженность синовита суставов в данной группе невысокая. У пациентов с метаболическим ОА частый клинический синовит и выраженная боль (по данным, полученным на предыдущем этапе исследования [6]) обуславливают потребность в высоких дозах и длительных курсах приема нестероидных противовоспалительных средств. При этом у больных этой группы следует учитывать высокую распространенность сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний. Лечение метаболи-

ческого ОА должно быть комплексным, включая воздействие на фактор риска ожирение (нормализация веса) и контроль артериального давления и гликемии. Смешанный ОА очень распространен и variabelен, так как в его патогенезе отмечено влияние нескольких факторов риска (например, наличие у пациента с ожирением в анамнезе эпизода травматизации сустава, после которого клиническая симптоматика резко усугубилась). Вероятно, лечебная тактика должна учитывать преобладающее влияние конкретного фактора и сопутствующие заболевания.

Выводы

Возрастной ОА характеризуется наиболее поздним дебютом заболевания, наибольшим средним возрастом пациентов, редко встречаемым клиническим синовитом, высокой распространенностью ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии, остеопороза, гипотиреоза, абдоминального ожирения без метаболического синдрома.

Посттравматический ОА отличается наименьшей распространенностью сопутствующих сердечно-сосудистых и эндокринных заболеваний, метаболических нарушений, желчно-каменной болезни, хронического панкреатита и высокой встречаемостью хронического некалькулезного холецистита.

Метаболический ОА сопровождается частым синовитом, высокой распространенностью терминальной рентгенологической стадии, частой коморбидностью ишемической болезни сердца, артериальной гипертензией, хронической сердечной недостаточностью, метаболическими нарушениями (абдоминальное ожирение, сахарный диабет), высокой распространенностью хронического гастрита, желчно-каменной болезни и хронического панкреатита, характеризуется значительным преобладанием женского пола над мужским.

Смешанный ОА характеризуется гендерным дисбалансом с преобладанием женщин, высокой распространенностью IV стадии, частыми сопутствующими метаболическими и эндокринными (сахарный диабет, абдоминальное ожирение, гипотиреоз) нарушениями, хроническим гастритом.

Сведения об авторах статьи:

Корочина Кристина Валерьевна – к.м.н., ассистент кафедры внутренних болезней ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России. Адрес: 460000, г. Оренбург, ул. Советская, 6. E-mail: kris_kor@inbox.ru.

Чернышева Татьяна Викторовна – д.м.н., доцент, завкафедрой внутренних болезней ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России. Адрес: 460000, г. Оренбург, ул. Советская, 6. E-mail: zaitv@yandex.ru.

Корочина Ирина Эдуардовна – к.м.н., доцент кафедры поликлинической терапии ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России. Адрес: 460000, г. Оренбург, ул. Советская, 6. E-mail: iris_kor@inbox.ru.

Тенчурина Лерида Равильевна – к.м.н., доцент кафедры внутренних болезней ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России. Адрес: 460000, г. Оренбург, ул. Советская, 6. E-mail: girshkuz@mail.ru.

Кузнецов Григорий Эдуардович – д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России. Адрес: 460000, г. Оренбург, ул. Советская, 6. E-mail: girshkuz@mail.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ревматология: клин. рекомендации / под ред. Е.Л. Насонова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – С. 326-345.
2. Call for standardized definitions of osteoarthritis and risk stratification for clinical trials and clinical use / Kraus V.B. [et. al] // *Osteoarthritis Cartilage*. – 2015. Vol. 23, N 8. – P. 1233-1241. doi: 10.1016/j.joca.2015.03.036.
3. A consensus-based framework for conducting and reporting osteoarthritis phenotype research / van Spil W.E. [et. al] // *Arthritis. Res. Ther.* – 2020. – Vol. 22, N 1. – P. 54. doi:10.1186/s13075-020-2143-0
4. An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO) / Bruyère O. [et. al] // *Semin. Arthritis. Rheum.* – 2019. – Vol. 49, N 3. –P. 337-350. doi:10.1016/j.semarthrit.2019.04.008
5. Лила, А.М. Современные подходы к фенотипированию остеоартрита / А.М. Лила, Л.И. Алексеева, К.А. Тельшев // *Современная ревматология*. – 2019. – Т.13, № 2. – С. 4-8. doi: 10.14412/1996-7012-2019-2-4-8
6. Особенности клинической картины и качества жизни пациентов с разными фенотипами остеоартрита коленного сустава / К.В. Корочина [и др.] // *Современные проблемы науки и образования*. – 2020. – № 5.; URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=30124> (дата обращения: 10.10.2020). doi: 10.17513/spno.30124
7. Courties, A. The phenotypic approach to osteoarthritis: a look at metabolic syndrome-associated osteoarthritis / A. Courties, F. Berenbaum, J. Sellam // *Joint Bone Spine*. – 2019. Vol. 86, N 6, P. 725-730. doi: 10.1016/j.jbspin.2018.12.005.
8. Berenbaum, F. Deep phenotyping of osteoarthritis: a step forward / F. Berenbaum // *Ann. Rheum. Dis.* – 2019. – Vol. 78, N 1, P. 3-5. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213864.
9. Волошина, Л.А. Патоморфоз метаболического фенотипа остеоартроза: роль ожирения, сахарного диабета и гипотиреоза (возрастные и гендерные аспекты) / Л.А. Волошина, С.И. Смиян // *Международный эндокринологический журнал*. – 2017. – Т. 13, № 5. – С. 303-310. doi: 10.22141/2224-0721.13.5.2017.110018
10. Ширинский, В.С. Коморбидные заболевания – актуальная проблема клинической медицины / В.С. Ширинский, И.В. Ширинский // *Сибирский медицинский журнал*. – 2014. – Т. 29, № 1. – С. 7-12.
11. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis / [et. al] // *Osteoarthritis Cartilage*. – 2014. – Vol. 22, N 3. – P. 363-388. doi: 10.1016/j.joca.2014.01.003.
12. Шишкова, В.Н. Особенности современной коморбидной патологии и возможности коррекции в практике терапевта / В.Н. Шишкова // *Поликлиника*. – 2016. – № 1-1. – С. 58-65.
13. Казыгашева, Е.В. Диабетассоциированный остеоартрит – синтропия? (обзор) / Е.В. Казыгашева, В.С. Ширинский, И.В. Ширинский // *Медицинская иммунология*. – 2016. – Т. 18, № 4. – С. 317-330. doi: 10.15789/1563-0625-2016-4-317-330
14. Association between osteoarthritis and dyslipidaemia: a systematic literature review and meta-analysis / Baudart P. [et. al] // *RMD Open*. – 2017. - Vol. 3, N 2. P. e000442. doi: 10.1136/rmdopen-2017-000442.
15. Хитров, Н.А. Остеоартроз. Совокупность клинических форм и сопутствующих заболеваний / Н.А. Хитров // *Российский медицинский журнал*. – 2015. – № 7. – С. 363.
16. Clinical presentation of osteoarthritis in general practice: determinants of pain in Italian patients in the AMICA study / M.A. Cimmino [et. al] // *Semin. Arthritis. Rheum.* - 2005. – Vol. 35, N 1, Suppl 1. – P. 17-23. doi: 10.1016/j.semarthrit.2005.01.015.
17. Корочина, И.Э. Метаболический синдром и течение остеоартроза / И.Э. Корочина, Г.Г. Багирова // *Терапевтический архив* – 2007. – Т. 79, № 10. – С. 13-20.
18. Григорьева, И.Н. Желчнокаменная болезнь: еще один компонент метаболического синдрома? / И. Н. Григорьева // *Медицинский совет*. – 2012. – № 9. – С. 92-93.

REFERENCES

1. Revmatologija: klinicheskie rekomendacii / pod red. akad. E. L. Nasonova. – М.: GEOTAR-Media. - 2011. – P. 326–345.
2. Kraus VB, Blanco FJ, Englund M, Karsdal MA, Lohmander LS. Call for standardized definitions of osteoarthritis and risk stratification for clinical trials and clinical use. *Osteoarthritis Cartilage*. 2015 Aug;23(8):1233-41. doi: 10.1016/j.joca.2015.03.036
3. van Spil WE, Bierma-Zeinstra SMA, Devez LA, [et al.] A consensus-based framework for conducting and reporting osteoarthritis phenotype research. *Arthritis Res Ther*. 2020;22(1):54. doi:10.1186/s13075-020-2143-0
4. Bruyère O, Honvo G, Veronese N, [et al.] An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum*. 2019;49(3):337-350. doi:10.1016/j.semarthrit.2019.04.008
5. Lila A.M., Alekseeva L.I., Telyshev K.A. Current approaches to osteoarthritis phenotyping. *Modern Rheumatology Journal*. 2019;13(2):4-8. (In Russ.) doi: 10.14412/1996-7012-2019-2-4-8
6. Clinical features and quality of life in patients with different knee osteoarthritis phenotypes / Korochina K.V [et al.] // *Modern Problems of Science and Education* – 2020. – № 5.; URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=30124> (In Russ.) doi: 10.17513/spno.30124
7. Courties A, Berenbaum F, Sellam J. The phenotypic approach to osteoarthritis: a look at metabolic syndrome-associated osteoarthritis. *Joint Bone Spine*. 2019 Nov;86(6):725-730. doi: 10.1016/j.jbspin.2018.12.005.
8. Berenbaum F. Deep phenotyping of osteoarthritis: a step forward. *Ann Rheum Dis*. 2019 Jan;78(1):3-5. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213864.
9. Voloshyna, L.O. Pathomorphosis of the metabolic phenotype osteoarthritis: the role of obesity, diabetes and hypothyroidism (age and gender features) / L.O. Voloshyna, S.I. Smiyan // *Mezhdunarodnyi Endokrinologicheskii Zhurnal*. 2017;13:303-10 (In Russ.) doi: 10.22141/2224-0721.13.5.2017.110018
10. Shirinsky, V.S. Comorbid diseases as an important problem of clinical medicine / V.S. Shirinsky, I.V. Shirinsky // *Sibirskij medicinskij zhurnal*. 2014;29(1):7-12 (In Russ.)
11. McAlindon TE, Bannuru RR, Sullivan MC, [et al.] OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2014 Mar;22(3):363-88. doi: 10.1016/j.joca.2014.01.003.
12. Shishkova, V.N. Features modern comorbid pathology and correction capabilities in the practice of the therapist / V.N Shishkova // *Poliklinika*. 2016; 1(1):58-65.
13. Kazygasheva, E.V. Diabetes-associated osteoarthritis: a syntropy? / E.V. Kazygasheva, V.S. Shirinsky, I.V. Shirinsky // *Medical Immunology (Russia)*. 2016;18(4):317-330. (In Russ.) doi: 10.15789/1563-0625-2016-4-317-330
14. Baudart P, Louati K, Marcelli C, Berenbaum F, Sellam J. Association between osteoarthritis and dyslipidaemia: a systematic literature review and meta-analysis. *RMD Open*. 2017 Aug 29;3(2):e000442. doi: 10.1136/rmdopen-2017-000442.
15. Hitrov, N.A. Osteoarthritis. A set of clinical forms and comorbidities / N.A. Hitrov // *Rossijskij medicinskij zhurnal*. — 2015. 7:363.
16. Cimmino MA, Sarzi-Puttini P, Scarpa R, Caporali R, Parazzini F, Zaninelli A, Marcolongo R. Clinical presentation of osteoarthritis in general practice: determinants of pain in Italian patients in the AMICA study. *Semin Arthritis Rheum*. 2005 Aug;35(1 Suppl 1):17-23. doi: 10.1016/j.semarthrit.2005.01.015.
17. Korochina I.E. Metabolic syndrome and a course of osteoarthritis / I.E. Korochina, G.G. Bagirova // *Ter Arkh*. 2007;79(10):13-20. (In Russ.)
18. Grigor'eva, I.N. Gallstone disease: another component of metabolic syndrome? / I. N. Grigor'eva // *Medicinskij sovet*. 2012;9:92-93

М.В. Тимербулатов¹, Л.Н. Какаулина^{1,2}, В.М. Тимербулатов^{1,2},
Ш.В. Тимербулатов¹, Ш.А. Тимерханов^{1,2}, В.А. Руденко^{1,2}

ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ КЛАССИФИКАЦИИ BALTHAZAR В УЛЬТРАЗВУКОВОЙ ДИАГНОСТИКЕ ОСТРОГО ПАНКРЕАТИТА ДЛЯ ОЦЕНКИ ТЯЖЕСТИ ЗАБОЛЕВАНИЯ

¹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Уфа

²ГБУЗ РБ «Больница скорой медицинской помощи», г. Уфа

Цель исследования: оценить возможность использования метода ультразвукового исследования для диагностики острого панкреатита, критериев классификации острого панкреатита E.J. Balthazar к результатам компьютерной томографии поджелудочной железы.

Материал и методы. Проведено ультразвуковое исследование 390 больных с острым панкреатитом, среди которых у 285 (73%) была легкая, у 88 (22,5%) средней тяжести и у 17 пациентов (4,5%) тяжелая форма заболевания. Обследование проводилось в момент госпитализации в стационар и в последующие 48-72 часов нахождения пациентов в стационаре.

Результаты. Нами предложены ультразвуковые критерии патологических изменений поджелудочной железы в соответствии с компьютерно-томографической классификацией острого панкреатита по классификации E.J. Balthazar. По нашим данным диагностическая эффективность ультразвукового исследования при остром панкреатите достигала 96,5%, чувствительность и специфичность – 84,7 и 78,4% соответственно.

Выводы. 1. УЗИ позволяет выявить признаки острого панкреатита, установленные КТ по шкале E.J. Balthazar. 2. Пациенты классов В или С по классификации Balthazar имеют легкое течение острого панкреатита без осложнений. Большинство осложнений наблюдается у пациентов, относящихся к классам D или E данной классификации. 3. Использование шкалы Balthazar в ультразвуковой диагностике позволяет прогнозировать степень тяжести острого панкреатита и выявлять группу пациентов с высоким риском развития осложнений.

Ключевые слова: острый панкреатит, панкреонекроз, ультразвуковое исследование, шкала E.J. Balthazar.

M.V. Timerbulatov, L.N. Kakaulina, V.M. Timerbulatov,
Sh.V. Timerbulatov, Sh.A. Timerkhanov, V.A. Rudenko

POSSIBILITIES OF E.J.BALTHAZAR CLASSIFICATION IN ULTRASOUND DIAGNOSTICS OF ACUTE PANCREATITIS FOR PREDICTION OF ITS SEVERITY

Aim: to evaluate the possibilities of ultrasound imaging in the diagnosis of acute pancreatitis and criteria of E.J. Balthazar classification according to the results of computer tomography of the pancreas.

Material and methods. An ultrasound study of 390 patients with acute pancreatitis was performed, among which 285 (73%) were mild, 88 (22,5%) moderate and 17 (4,5%) severe. The study was conducted at the time of hospitalization, in the absence of visualization of the pancreas within 48-72 hours after hospitalization.

Results. Ultrasound criteria for pathological changes in the pancreas are proposed in accordance with the computer tomographic classification of acute pancreatitis according to E.J. Balthazar. The diagnostic effectiveness of ultrasound in acute pancreatitis reached 96,5%, sensitivity and specificity – 84,7 and 78,4% respectively, according to our data.

Conclusions. 1) Ultrasound reveals signs of acute pancreatitis, determined by CT according to E.J. Balthazar classification. 2) Patients with stage B and C by E.J. Balthazar classification have mild course of acute pancreatitis with no complications. Most complications are noted in patients with stage D and E of this classification. 3) The use of the Balthazar classification in ultrasound allows predicting the severity of acute pancreatitis and detecting patients with high risks for complications development.

Key words: acute pancreatitis, pancreatic necrosis, ultrasound, E.J. Balthazar scale.

Острый панкреатит (ОП) является частой абдоминальной патологией, нередко обусловленной желчнокаменной болезнью или злоупотреблением алкоголя. В большинстве случаев заболевание протекает в легкой форме и умеренная инфузионная терапия позволяет купировать симптомы заболевания (боли, тошноту, рвоту) и достигнуть быстрого клинического улучшения. Тяжелая форма (тяжелый острый панкреатит – ТОП) встречается приблизительно у 20-30%. Она является опасным для жизни заболеванием с летальностью 15% [1]. В нашей стране за 2017 год послеоперационная летальность составила 15,4% [2].

В настоящее время во многих странах чаще всего используются классификация ОП 2012 года (г. Атланта, США) на основе международного консенсуса с выделением ранней

и поздней фаз заболевания [3]. По тяжести ОП делится на легкую, умеренную и тяжелую формы. Легкая форма (интерстициальный отечный панкреатит) протекает без дисфункции органа, местных или системных осложнений и обычно разрешается в первую неделю болезни. При умеренной форме отмечаются преходящая (< 48 часов) дисфункция органа, местные осложнения или обострение сопутствующих заболеваний. Тяжелая форма характеризуется продолжительной (>48 часов) органной дисфункцией.

Инфицирование поджелудочной железы и перипанкреатический некроз выявляются у 20-40% пациентов с тяжелой формой ОП и сопровождаются дисфункцией органов. По данным мета-анализа, в котором обследовано 6970 пациентов с ОП, уровень смертности у

лиц с инфицированным панкреонекрозом и органной дисфункцией составил 35,2%, при стерильном панкреонекрозе и органной дисфункцией – 19,8%, при инфицированном панкреонекрозе без органной дисфункции – 1,4% [4]. При легкой форме ОП (80-85%) смертность составляет 1-3%, а при умеренной и тяжелой формах – от 13 до 35% [5,6].

В клинической практике точная диагностика ТОП позволяет выявлять пациентов с высоким риском развития осложнений и смертности. Кроме общепринятых трех критериев (боль в животе, трехкратное увеличение амилазы или липазы, результаты визуализации органов брюшной полости) важными являются оценка органной дисфункции (сердечно-сосудистой, дыхательной, почечной), распространенность некроза поджелудочной железы и наличие инфицирования [7].

В 2012 году предложены две классификации ОП: базовый определитель тяжести ОП (Determinant-based Classification of Acute Pancreatitis Severity (DBC) и пересмотренная классификация Atlanta (Revised Atlanta Classification 2012 (RAC) [3,8]. RAC в отличие от DBC более широко рассматривает тяжесть заболевания и критерии диагностики ОП, оценивая наступление боли в качестве важной точки отсчета, и определяет отдельные местные осложнения, в том числе интерстициальный панкреатит и панкреонекроз [3,9].

При поступлении пациентов ультразвуковое исследование (УЗИ) необходимо проводить для уточнения этиологии ОП (билиарный) [7], при сомнениях компьютерная томография (КТ) позволяет более точно определить изменения в поджелудочной железе. При ТОП оценку тяжести поражения поджелудочной железы рекомендуется проводить с помощью КТ с контрастным усилением через 72-96 часов с начала появления симптомов, а магнитно-резонансную холангиопанкреатографию или эндоскопическое УЗИ проводить в качестве скрининга конкрементов общего желчного протока при неясной этиологии ОП. В большинстве мировых рекомендаций и мета-анализов по острому панкреатиту рекомендуется выполнять УЗИ при поступлении пациента или в течение первых 48 часов [5,6,10-13]. Прогрессирование панкреонекроза может быть обнаружено при КТ с контрастированием после 72 часов от начала заболевания [14]. Следует помнить об отрицательном влиянии контраста, вызывающем острое повреждение почек. Диагностическая эффективность КТ с контрастированием при панкреонекрозе через 4 дня составляет 90% при чувствительности 100% [15].

Balthazar E.J. по ультразвуковым данным предложил определять индекс тяжести заболевания по степени воспаления паренхимы органа, по наличию жидкостных образований и зон некроза поджелудочной железы. Более высокий балл связан с более высокой частотой осложнений и смертностью [15-17].

Цель исследования – изучение возможности использования ультразвукового метода исследования для диагностики острого панкреатита и соотнесение выявленных признаков поражения органа с рентгенологическими критериями КТ-классификации Balthazar.

Материал и методы

Нами проведен анализ использования шкалы Balthazar при проведении ультразвукового исследования органов брюшной полости больных с ОП в 2017-2018 гг. Всего за указанный период было проведено исследований у 390 больных ОП.

По клинко-лабораторным данным по классификации BISAP (Bedside Index of Severity in Pancreatitis) [18] у 285 (73%) пациентов установлена легкая степень ОП, у 88 (22,5%) – средняя (умеренная) степень тяжести и у 17 (4,5%) пациентов тяжелая степень ОП.

Подавляющее большинство пациентов (84,61%) получало консервативное лечение в соответствии с национальными клиническими рекомендациями. Лапароскопические операции (оментобурсоскопия, санация, дренирование сальниковой сумки) выполнены 24 (6,15%) больным, длительная регионарная внутриартериальная инфузия (в чревный ствол) ингибиторов протеаз, антибиотиков – 23 (5,89%), минидоступные или открытые хирургические вмешательства – 36 (9,23%) пациентам. Повторные операции из-за гнойных осложнений проведены 9 больным (15% к числу оперированных).

Полученные данные УЗИ сопоставлялись с результатами КТ органов брюшной полости, а также с результатами видеолапароскопии и интраоперационной ревизии поджелудочной железы и парапанкреатической забрюшинной клетчатки.

Статистическая обработка результатов исследований проводилась параметрическими и непараметрическими методами статистической обработки с использованием статистических функций Microsoft Excel 2007 и пакета прикладных программ STATISTICA 6,0.

Данные обрабатывали методом вариационной статистики. Для оценки критической достоверности различий сравниваемых средних величин применяли критерий Стьюдента. Критерий согласия χ^2 рассчитывали с учетом

поправки Йейтса по таблицам сопряженности. Различия признавались статистически достоверными при уровне вероятности $p < 0,05$.

Расчет чувствительности (Se) и специфичности (Sp) проводился на основании сравнения данных, полученных при ультразвуковом исследовании и компьютерной томографии, а также по результатам видеолaparоскопии и интраоперационной ревизии поджелудочной железы с помощью построения четырехпольной таблицы.

Результаты

Был проведен анализ результатов первичного УЗИ, выполненного в приемно-диагностическом отделении после физикального и лабораторного исследований 105 пациентов с клинико-лабораторными признаками ОП средней и тяжелой степеней. Из этого числа пациентов при проведении УЗИ у 13 (12,3%) поджелудочную железу не удалось визуализировать. Необходимо отметить, что УЗИ в клинике проводилось в круглосуточном режиме, отдельные исследования проводились специалистами с небольшим клиническим опытом, поэтому «неудачи» в этой группе, за исключением пациентов с выраженной аэрокозией и

явлениями паралитического илеуса, можно объяснить субъективными факторами. Из остальных 92 пациентов с ОП по УЗ-критериям, соответствующим КТ-шкале Balthazar, стадия А панкреатита была у 5 (5,43%), стадия В – у 39 (42,39%), стадия С – у 15 (16,3%), стадия Д – у 19 (20,65%) и стадия Е – у 14 (15,21%) пациентов. Наиболее частыми УЗ-признаками ОП были увеличение размеров поджелудочной железы (82,6%), изменение структуры паренхимы железы, отек ее тканей (67,39%), скопления жидкости в сальниковой сумке (40,21%), инфильтрат в сальниковой сумке (15,2%), скопления жидкости в забрюшинном пространстве (8,69%), выпот в брюшной полости (47,82%). Кроме того, у 37 пациентов (40,2%) выявлены конкременты в желчном пузыре и/или внепеченочных желчных протоках, у 10 (10,86%) – спленомегалия (при тяжелом остром панкреатите), синдром кишечной недостаточности различной степени у 26 (28,26%) пациентов. Необходимо отметить, что в 58,8% случаев тяжелого ОП выявлено увеличение селезенки.

При сопоставлении УЗ-признаков ОП с данными КТ получены следующие данные (см. таблицу).

Таблица

Ультразвуковые и компьютерно-томографические признаки при различных стадиях панкреатита

Стадия острого панкреатита по Balthazar	Признаки	
	ультразвуковое исследование	компьютерная томография по E.J. Balthazar et al, 2002
В (n=39)	Увеличение размеров, «стертая» отчетная структура, сохранение четких контуров, отсутствие парапанкреатических образований	Локальное или диффузное увеличение поджелудочной железы
С (n=15)	Увеличение размеров, «стертая» отчетная структура, нечеткие контуры, парапанкреатический инфильтрат без жидкостного компонента	Локальное или диффузное увеличение поджелудочной железы с наличием воспалительной инфильтрации парапанкреатических тканей
Д (n=19)	Увеличение размеров, «стертая» структура, нечеткие контуры, наличие парапанкреатического скопления жидкости в сальниковой сумке	Скопление жидкости единичной локализации
Е (n=14)	Увеличение размеров, «стертая» структура, нечеткие контуры, наличие парапанкреатического скопления жидкости (в сальниковой сумке) паранефрально – свободная жидкость в брюшной полости	Два и более скопления жидкости и/или наличие пузырьков газа в поджелудочной железе или окружающих тканях

Как следует из таблицы, ультразвуковые признаки каждой стадии ОП в полной мере характеризуют распространенность, степень нарушений структуры паренхимы поджелудочной железы. Стертость, нечеткость контуров соответствует деструкции (некрозу) и особенно четко возникшим осложнениям (в виде инфильтратов, скоплений жидкости абсцессов), а при разлитом, распространенном характере изменений в парапанкреатической, забрюшинной клетчатке – о наличии флегмоны. При сопоставлении результатов УЗИ и КТ больных (n=87) совпадение заключений двух методов исследования было в 84 случаях (96,55%) (RR 0,333; 95% ДИ: 0,035-3,142; P=0,3372).

Пациенты, имеющие стадии С и В острого панкреатита, были пролечены консервативными методами. У пациентов стадии Д (n=19) у 7 в процессе ультразвукового мониторинга были выявлены следующие осложнения – в 4 случаях абсцессы, в 3 – постнекротические кисты. Данные осложнения были дополнительно подтверждены при КТ и интервенционном чрескожном или лапароскопическом дренировании.

В стадии Е острого панкреатита при повторном ультразвуковом исследовании были выявлены осложнения у 3 из 14 больных: у 1 больного абсцесс, у 1 – постнекротическая киста, у 1 – забрюшинная флегмона. Диагнозы осложнений, выявленные при ультразвуко-

вом исследовании, подтвердились компьютерной томографией и при проведении хирургических вмешательств.

Как было отмечено, у 13 пациентов при УЗИ поджелудочная железа не визуализировалась в момент госпитализации, однако при повторном УЗИ на 2-3-и сутки у них был выявлен ОП в стадиях Д и Е по шкале Balthazar, осложнения в виде абсцессов были установлены у 4-х пациентов. Важно отметить, что 10 из 13 пациентов в дальнейшем были подвергнуты оперативным вмешательствам по поводу тяжелого острого панкреатита с развитием осложнений. У данной группы больных сложность визуализации поджелудочной железы можно объяснить развитием синдрома кишечной недостаточности с пневматизацией кишечника, что характерно для ОП тяжелой степени. Ультразвуковая картина некротического панкреатита проявлялась на 2-3и сутки, а у 7 пациентов в последующем отмечен переход заболевания в более тяжелую стадию.

Обсуждение

Компьютерная томография органов брюшной полости и забрюшинного пространства с контрастированием является методом выбора для диагностики, стадирования и выявления осложнений ОП, что позволяет установить диагноз, определить тяжесть поражения, выявить осложнения, идентифицировать и количественно определить некроз поджелудочной железы [10,14,15].

Повторные КТ увеличивают суммарную дозу облучения, в последующем они не имеют большого значения для принятия решений по лечебной тактике [19]. Следует также отметить, что КТ-исследования по сравнению с УЗИ достаточно затратные для общехирургических отделений, являющихся структурными подразделениями районных и городских медицинских организаций, как правило, не имеющих МРТ, компьютерной томографии (медицинские организации I и II уровней), но даже при их наличии не во всех больницах налажена круглосуточная работа.

В рекомендациях Всемирного общества по неотложной хирургии 2019 года (WSES) выполнение УЗИ при ОП предусмотрено при экстренной госпитализации в момент поступления или в первые 2 суток [7]. Высокая информативность УЗИ при ОП подтверждается в ряде исследований и мета-анализах [6,10,11,12]. Считается, что у большинства пациентов с ОП проведения КТ не требуется, достаточно информативно провести УЗИ [14].

Высокая информативность УЗИ панкреонекроза подтверждена и другими исследователями. Так, чувствительность УЗИ при диагностике панкреонекроза и абсцессов со-

ставляла 88,7%, забрюшинной флегмоны – 76,43% [20]. Данный метод является основным для динамического мониторинга течения панкреонекроза. Чувствительность, специфичность и диагностическая эффективность УЗИ при остром деструктивном панкреатите составила соответственно 84,7; 73,4 и 78,8% [21], а при УЗИ в режиме цветового доплеровского картирования и энергетического доплера 86,38; 91,2 и 89,3% соответственно.

Первичное УЗИ, проведенное при госпитализации в условиях приемно-диагностического отделения, имеет диагностическую эффективность 87,7%, а при повторном исследовании через 48-72 часа – эффективность метода составляет 96,5%. Представленные данные позволяют считать УЗИ не методом скрининга, а методом диагностики ОП, оценивающим тяжесть течения заболевания. Использование шкалы Balthazar при первичном УЗИ позволяет прогнозировать тяжесть течения ОП. Диагностическая точность УЗИ особенно высока при II фазе ОП, при возникновении осложнений панкреонекроза. Относительная дешевизна УЗИ по сравнению с КТ органов брюшной полости, возможность УЗ-мониторинга без опасности лучевой нагрузки для пациента в условиях ОРИТ и операционной – это дополнительные преимущества ультразвуковой визуализации.

Заключение

Проведенный анализ результатов исследования пациентов с ОП свидетельствует, что УЗ-признаки при ранней фазе заболевания в комплексе с клиническими и лабораторными данными могут использоваться для оценки тяжести ОП и прогноза осложнений во II фазу болезни. УЗИ является высокоинформативным методом диагностики панкреонекроза начиная со 2-3-х суток заболевания. Методы визуализации, включая КТ, в раннюю стадию ОП (первые 2 суток заболевания) могут недостоверно оценить степень тяжести поражения поджелудочной железы. С увеличением срока давности заболевания повышается диагностическая ценность методов визуализации, в том числе УЗИ – до 96,5%. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости и забрюшинного пространства позволяет выявить признаки ОП, установленные при КТ по шкале E.J. Balthazar. Совпадение результатов ультразвукового и компьютерно-томографического исследований составляет >96%. Чувствительность, специфичность и диагностическая точность УЗИ составляет 84,7%, 78,4% и 96,5% соответственно.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Сведения об авторах статьи:

Тимербулатов Махмуд Вилевич – д.м.н., профессор, завкафедрой факультетской хирургии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: timerm@yandex.ru.

Какаулина Люция Назифовна – к.м.н., доцент кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии, ядерной медицины и радиотерапии с курсами ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, заведующий отделением лучевой диагностики ГБУЗ РБ БСМП. Адрес: 450106, г. Уфа, ул. Батырская, 39/2. E-mail: kakaulina_ln@mail.ru.

Тимербулатов Виль Мамилович – член-корр. РАН, профессор, завкафедрой хирургии с курсом эндоскопии ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: timervil@yandex.ru.

Тимербулатов Шамиль Вилевич – д.м.н., профессор кафедры хирургии с курсом эндоскопии ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: timersh@yandex.ru.

Тимерханов Шамиль Альбертович – аспирант кафедры хирургии с курсом эндоскопии ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: kaf-hirurg@yandex.ru.

Руденко Валерия Александровна – аспирант кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии, ядерной медицины и радиотерапии с курсами ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: kakaulina_ln@mail.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. A conservative and minimally invasive approach to necrotizing pancreatitis improves outcome/ van Santvoort HC [et al.] // Gastroenterology. -2011.-Vol. 141:1254– P.63.
2. Состояние экстренной хирургической помощи в Российской Федерации / А.Ш. Ревшвили [и др.] // Хирургия им. Н.И. Пирогова. – 2019. – №3. – С. 88-97.
3. Classification of acute pancreatitis –2012/ Banks PA [et al.]: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. Gut. 2013; 62: 102–11.
4. Infection increases mortality in necrotizing pancreatitis: a systematic review and meta-analysis/ Werge M [et al.] // Pancreatology. - 2016.-№16. С. 698–707.
5. Banks P.A. Practice guidelines in acute pancreatitis / P.A. Banks, M.L. Freeman // Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Am J Gastroenterol. -2006.-;101:2379–400.
6. Acute pancreatitis: recent advances through randomised trials/ van Dijk S.M. [et al.] Gut. -2017. - P.2024–32.
7. WSES guidelines for the management of severe acute pancreatitis/ Leppäniemi A. [et al.]// World Journal of Emergency Surgery. -2019- P.14-27.
8. Determinant-based classification of acute pancreatitis severity: an international multidisciplinary consultation/ Dellinger E.P. [et al.]// Ann Surg. -2012.-P. 256-875. <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e318256f778>.
9. Yadav D. Acute pancreatitis: too many classifications-what is a clinician or researcher to do? / Yadav D. // Clin Gastroenterol Hepatol. - 2014. - Vol.12. P. 317–9. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2013.09.051>.
10. Acute Pancreatitis Guidelines. /Working Group IAP/APA // IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. Pancreatology.-2013.-Vol.13(4Suppl2):e1–15. <https://doi.org/10.1016/j.pan.2013.07.063>.
11. UK guidelines for the management of acute pancreatitis. /Working Party of the British Society of Gastroenterology// Association of Surgeons of Great Britain and Ireland; Pancreatic Society of Great Britain and Ireland; Association of Upper GI Surgeons of Great Britain and Ireland. Gut. -2005.- Vol. 54(Suppl 3):iii1–9.
12. Japanese guidelines for the management of acute pancreatitis: Japanese guidelines./ M. Yokoe [et al.] // J Hepatobiliary Pancreat Sci. - 2015.- Vol. 22 P. 405–32. <https://doi.org/10.1002/jhbp.259>.
13. American College of Gastroenterology guideline: management of acute pancreatitis./ S. Tenner [et al.]// American College of Gastroenterology. Am JGastroenterol.-2013.-Vol.108.P.1400–1416. <https://doi.org/10.1038/ajg.2013.218>.
14. The use of imaging in acute pancreatitis in United Kingdom hospitals: findings from a national quality of care study/ S.J. McPherson// Br J Radiol. -2017.- 90(1080):20170224. <https://doi.org/10.1259/bjr.20170224>.
15. Balthazar E.J. Acute pancreatitis: assessment of severity with clinical and CT evaluation/ Balthazar E.J.// Radiology. -2002.-P. 603–616.
16. Acute pancreatitis: value of CT in establishing prognosis/ Balthazar E.J. [et al.]// Radiology. -1990.-P. 331–336.
17. Necrotizing pancreatitis: diagnosis, imaging, and intervention/ J.Y. Shyu// Radiographics.-2014.Vol.34.P.1218–1257. <https://doi.org/10.1148/rg.345130012>.
18. Wu Bu. The early prediction of mortality in acute pancreatitis: a large population-based study/ Bu Wu, R.S. Johannes, X. Sun Gut. Dec. 2008; 57(12): 1608-1703.
19. Radiation dose from computed tomography in patients with necrotizing pancreatitis: how much is too much?/ CG Ball [et al.] // J Gastrointestinal Surg. -2010.-Vol. 4.P.1529–1535.
20. Васильева, М.А. Возможности и задачи ультразвукового исследования в диагностике и малоинвазивном лечении панкреонекроза/М.А. Васильева// Ультразвуковая и функциональная диагностика. Видар. – 2015. – С.32-45.
21. Миниинвазивные методы диагностики и лечения острого деструктивного панкреатита/ А.В. Мамошин [и др.]// Ученые записки Орловского государственного университета: научный журнал. – 2015. – №4(67). – С. 368-374.

REFERENCES

1. van Santvoort HC, Bakker OJ, Bollen TL, Besselink MG, Ali UA, Am S, [et al.] A conservative and minimally invasive approach to necrotizing pancreatitis improves outcome. Gastroenterology. 2011;141: 1254–63.
2. Revishvili A.Sh, Fedorov A.V, Sazhin V.P, Olovjanny V.E.The state of emergency surgical care in the Russian Federation Pirogov J.Surg 2019;3:88-97 (In Russ.).
3. Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, Gooszen HG, Johnson CD, Sarr MG, [et al.] Classification of acute pancreatitis—2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. Gut. 2013;62: 102–11.
4. Werge M, Novovic S, Schmidt PN, Gluud LL. Infection increases mortality in necrotizing pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. Pancreatology. 2016; 16: 698–707.
5. Banks PA, Freeman ML, Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Practice guidelines in acute pancreatitis. Am J Gastroenterol. 2006; 101: 2379–400.
6. van Dijk SM, Hallensleben NDL, van Santvoort HC, [et al.] Acute pancreatitis: recent advances through randomised trials. Gut. 2017; 66: 2024–32.
7. Leppäniemi A., Tolonen M., Tarasconi A., Segovia-Lohse H. 2019 WSES guidelines for the management of severe acute pancreatitis. World Journal of Emergency Surgery. 2019;14: 27.
8. Dellinger EP, Forsmark CE, Layer P, [et al.] Determinant-based classification of acute pancreatitis severity: an international multidisciplinary consultation. Ann Surg. 2012; 256: 875–80. <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e318256f778>.
9. Yadav D. Acute pancreatitis: too many classifications-what is a clinician or researcher to do? Clin Gastroenterol Hepatol. 2014;12:317–9. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2013.09.051>.
10. Working Group IAP/APA Acute Pancreatitis Guidelines. IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. Pancreatology.2013;13(4Suppl2):e1–15. <https://doi.org/10.1016/j.pan.2013.07.063>.

11. Working Party of the British Society of Gastroenterology. Association of Surgeons of Great Britain and Ireland; Pancreatic Society of Great Britain and Ireland; Association of Upper GI Surgeons of Great Britain and Ireland. UK guidelines for the management of acute pancreatitis. *Gut*. 2005;54(Suppl 3):iii1–9.
12. Yokoe M, Takada T, Mayumi T, Yoshida M, Isaji S, Wada K, [et al.] Japanese guidelines for the management of acute pancreatitis: Japanese guidelines 2015. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*. 2015;22:405–32. <https://doi.org/10.1002/jhbp.259>.
13. Tenner S, Baillie J, DeWitt J, Vege SS. American College of Gastroenterology. American College of Gastroenterology guideline: management of acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 2013;108:1400–15; 1416. <https://doi.org/10.1038/ajg.2013.218>.
14. McPherson SJ, O'Reilly DA, Sinclair MT, Smith N. The use of imaging in acute pancreatitis in United Kingdom hospitals: findings from a national quality of care study. *Br J Radiol*. 2017;90(1080):20170224. <https://doi.org/10.1259/bjr.20170224>.
15. Balthazar EJ. Acute pancreatitis: assessment of severity with clinical and CT evaluation. *Radiology*. 2002;223:603–13.
16. Balthazar EJ, Robinson DL, Megibow AJ, Ranson JH. Acute pancreatitis: value of CT in establishing prognosis. *Radiology*. 1990;174:331–6.
17. Shyu JY, Sainani NI, Sahni VA, Chick JF, Chauhan NR, Conwell DL, [et al.] Necrotizing pancreatitis: diagnosis, imaging, and intervention. *Radiographics*. 2014;34:1218–39. <https://doi.org/10.1148/rg.345130012>.
18. Wu Bu, Johannes R.S., Sun X. The early prediction of mortality in acute pancreatitis: a large population-based study. *Gut*. Dec. 2008; 57(12): 1608–1703.
19. Ball CG, Correa-Gallego C, Howard TJ, Zyromski NJ, House MG, Pitt HA, [et al.] Radiation dose from computed tomography in patients with necrotizing pancreatitis: how much is too much? *J Gastrointestinal Surg*. 2010;14:1529–35.
20. Vasilieva M.A. Opportunities and objectives of ultrasound in the diagnosis and minimally invasive treatment of pancreatic necrosis Ultrasound and functional diagnostics. *Vidar*. 2015;45:32 (In Russ.).
21. Mamoshin A.V., Borsukov A.V., Muradyan A.F., Alyanov A.L., Shatalov R.P. Minimally invasive methods for the diagnosis and treatment of acute destructive pancreatitis. *Scientific notes of Oryol state University: scientific journal* 2015;4(67):368–374 (In Russ.).

УДК 616.37-002

© А.К. Имаева, С.Р. Половинкина, Э.Р. Батыршина, 2021

А.К. Имаева, С.Р. Половинкина, Э.Р. Батыршина
**ОСТРЫЙ ПАНКРЕАТИТ: ДИНАМИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ
 И СМЕРТНОСТИ В РЕСПУБЛИКЕ БАШКОРТОСТАН**
*ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»
 Минздрава России, г. Уфа*

Заболеваемость острым панкреатитом и смертность с каждым увеличиваются, что связано с качеством питания, погрешностями в диете, стрессами, гиподинамией.

Целью исследования был анализ территориальной распространенности случаев заболевания и смерти при остром панкреатите в динамике за 2010–2019 гг.

Материал и методы. Были изучены данные Росстата и отчетная документация медицинских организаций. Проведен картографический анализ медико-статистических показателей в динамике за 2010–2019 годы.

Результаты. Выявлено увеличение заболеваемости острым панкреатитом и смертности в регионе. Определены муниципальные образования и медицинские округа Республики Башкортостан с высоким, умеренным и низким уровнями первичной заболеваемости острым панкреатитом и смертности. Выявлены территориальные особенности динамики исследуемых показателей. Так, в районах, входящих в Сибайский, Стерлитамакский, Дуванский медицинские округа отмечены высокие значения данных показателей за изучаемый период.

Вывод. Полученные данные позволяют планировать и осуществлять адресную специализированную медицинскую помощь при остром панкреатите с учетом результатов исследования.

Ключевые слова: острый панкреатит, заболеваемость, смертность, динамика.

А.К. Imaeva, S.R. Polovinkina, E.R. Bатыrshina
**ACUTE PANCREATITIS: DYNAMIC CHANGES OF MORBIDITY
 AND MORTALITY IN THE REPUBLIC OF BASHKORTOSTAN**

Each year morbidity and mortality of acute pancreatitis is increasing. This is due to a change in the quality of nutrition, stress, bad diet, physical inactivity.

The aim of the study was to analyze the territorial prevalence of cases of illness and death at acute pancreatitis in dynamics for 2010–2019.

Material and methods. The study was carried out on the data of Rosstat and the reporting documentation of medical organizations. Cartographic analysis of indicators in dynamics for 2010–2019 was carried out.

Results. An increase in morbidity and mortality of acute pancreatitis in the region was revealed. Municipal districts and medical districts of the Republic of Bashkortostan with high, moderate and low levels of primary morbidity and mortality have been identified. The territorial features of the dynamics of the studied indicators are revealed. Thus, in the areas of Sibaysky, Sterlitamak and Duван Medical Districts, high values of both indicators were noted for the period under study.

Conclusion. The data obtained will make it possible to carry out targeted specialized medical care for acute pancreatitis, taking into account the research results.

Key words: acute pancreatitis, morbidity, mortality, dynamics.

В группе патологий органов пищеварения острый панкреатит является одним из самых распространенных заболеваний. В последние годы отмечается рост заболеваемости острого панкреатита и смертность. Эти показатели характеризуют уровень и образ жизни населения,

а также качество оказываемой медицинской помощи [1,4]. Из года в год число пациентов с острым панкреатитом увеличивается и в настоящее время составляет от 20 до 38 на 100 000 населения [2]. При этом в 20–30% случаев заболевание протекает в деструктивной форме.

Причиной увеличения заболеваемости острым панкреатитом по данным разных авторов являются изменение характера питания (погрешности в диете) людей, применение различных консервантов и генно-модифицированных продуктов питания, стрессы, гиподинамия, вредные привычки [2,3]. Этиологическими факторами, влияющими на увеличение данного заболевания являются желчно-каменная болезнь, сосудистые заболевания и др. [2].

Цель исследования – изучить динамику и территориальные особенности первичной заболеваемости и смертности при остром панкреатите среди населения Республики Башкортостан с 2010 по 2019 годы.

Материал и методы

При анализе статистических показателей проводили ретроспективное исследование форм федерального статистического наблюдения №12 «Сведения о числе заболеваний, зарегистрированных у пациентов, проживающих в районе обслуживания медицинской организацией по Республике Башкортостан» и официальных форм годовой отчетности медицинских организаций Республики Башкортостан за 2010-2019 гг. [4]. Отдельной графой с 2010 года острый панкреатит был введен в отчетную форму. Это позволило изучить данные по первичной заболеваемости и смертности при остром панкреатите по девяти медицинским округам (МО) Республики Башкортостан и входящим в них пятидесяти четырем районам по состоянию в соответствии с приказом Минздрава Республики Башкортостан «Об утверждении Порядка создания и организации медицинских округов Республики Башкортостан, Перечня и структуры медицинских округов Республики Башкортостан» от 24 августа 2016 года. Проводился анализ первичной заболеваемости на 100 тыс. населения и смертности при остром панкреатите на 100 тыс. человек (по данным Росстата) [5]. Статистическая обработка материала включала расчет относительных величин, показателей динамического ряда, средней ошибки относительной величины, критерий достоверности. Распространенность медико-статистических показателей в Республике Башкортостан при остром панкреатите изучалась с помощью картографии. При этом все полученные данные были разделены на группы с высокой, умеренной и низкой заболеваемостью и смертностью. Заболеваемость острым панкреатитом считали высокой, если она варьировала в диапазоне 200-299,9 на 100 тыс. населения, умеренной – 100-299,9 на 100 тыс. населения и низкой – от 0 до 99,9 на 100 тыс. населения. Высокий уровень смертности

при остром панкреатите расценивался при достижении 10-16 случаев на 100 тыс. населения, умеренный – 5,0-9,99 и низкий – от 0 до 4,99 на 100 тыс. населения.

Результаты и обсуждение

Заболеваемость острым панкреатитом за изучаемые годы в Республике Башкортостан увеличилась с 2015 по 2019 год с 54,8 на 100 тыс., т.е. в 2,3 раза и достигла 126,4 на 100 тыс. (рис. 1).

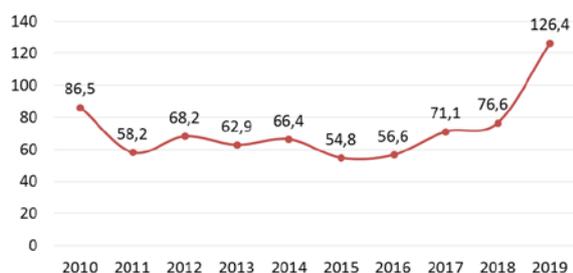


Рис. 1. Динамика заболеваемости острым панкреатитом по Республике Башкортостан за 2010-2019 гг.

Динамика смертности по Российской Федерации и Республике Башкортостан представлена на рис. 2. В целом смертность по Республике Башкортостан ниже, чем по Российской Федерации. Однако судя по линии тренда, представленной на рис. 2, определяется тенденция к увеличению данного показателя. Уровень смертности при остром панкреатите за изучаемый период составил – 2,2 в 2015 году и 2,5 в 2013 году на 100 тыс. населения Республики Башкортостан (рис. 2). Однако с 2016 года показатель увеличился с 6,2 на 100 тыс. до 6,8 на 100 тыс. населения к 2019 году. При анализе динамических изменений смертности можно выделить два периода: первый (с 2010 по 2013 годы) характеризовался снижением данного показателя, второй (с 2014 по 2019 годы) – увеличением. При этом наибольший уровень смертности был зафиксирован в 2017 и 2019 годах.

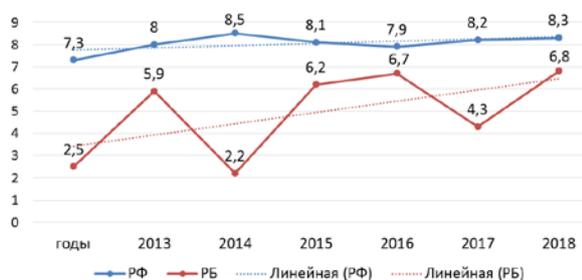


Рис. 2. Динамика смертности при остром панкреатите в РФ и РБ за 2013-2019 гг.

Анализ территориальной распространенности острого панкреатита был проведен по медицинским округам районов Республики Башкортостан (рис. 3).

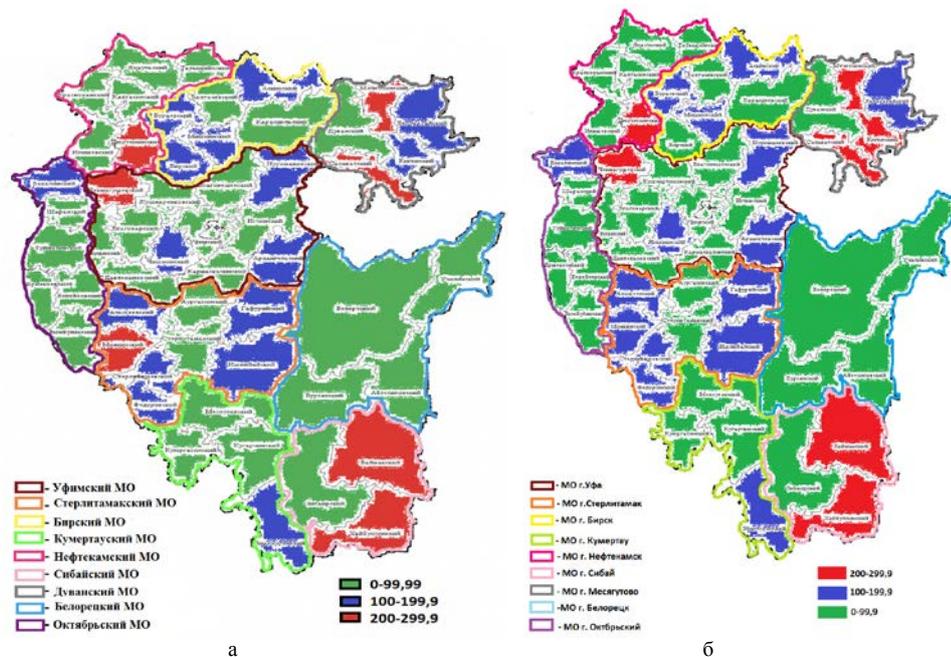


Рис. 3. Картография заболеваемости острым панкреатитом в Республике Башкортостан по медицинским округам и муниципальным образованиям: а – за 2010-2017 гг., б – за 2010-2019 гг.

Как следует из картограммы, наибольший уровень заболеваемости в течение изучаемых лет сохранялся в Дюртюлинском ($277,6 \pm 90,17$), Чекмагушевском ($291,2 \pm 32,03$), Мечетлинском ($249,1 \pm 56,87$), Салаватском ($264,2 \pm 74,84$), Миякинском ($190,0 \pm 16,51$), Баймакском ($158,8 \pm 29,47$) и Хайбуллинском ($232,0 \pm 33,84$) районах. Умеренный уровень заболеваемости острым панкреатитом был отмечен в Белокаитском, Аскинском, Кигинском, Нуримановском, Бураевском, Мишкинском, Бирском, Бакалинском, Чишминском, Альшеевском, Архангельском, Гафурийском, Ишимбайском, Федоровском и Зианчуринском районах. В остальных районах уровень заболеваемости острым панкреатитом расценивался как низкий и не превышал за 2010-2019 годы 99,9 на 100 тыс. населения. При анализе по медицинским округам высокий уровень заболеваемости был зарегистрирован в Дуванском, Sterлитамакском и в Сибайском (см. рис. 3).

Учет значений при остром панкреатите за 2018-2019 годы выявил динамические изменения показателя в муниципальных образованиях и медицинских округах. Так, на рис. 3б показано, что заболеваемость острым панкреатитом по Миякинскому району с учетом последних двух лет снизилась с 230,5 до 190,1 на 100 тыс. населения. В Кигинском районе ситуация ухудшилась, и заболеваемость за 10-летний период увеличилась с 138,4 до 216,5 на 100 тыс. населения.

Оценка территориальной распространенности летальных случаев при остром панкреатите в Республике Башкортостан прово-

дилась с помощью картографии. Так, в Дуванский, Бирский, Нефтекамский, Sterлитамакский и Сибайский входят районы с высоким и умеренным уровнями смертности при остром панкреатите. Высокая смертность выявлена в Салаватском ($11,9 \pm 3,00$), Нуримановском ($12,97 \pm 2,60$), Балтачевском ($14,78 \pm 3,82$), Краснокамском ($16,3 \pm 4,78$), Мелеузовском ($11,67 \pm 1,32$), Куяргазинском ($16,77 \pm 2,95$), Хайбуллинском ($15,24 \pm 6,98$) и Баймакском ($11,22 \pm 2,78$) районах (рис. 4).

Анализ динамики смертности при остром панкреатите с учетом 2018-2019 годов выявил изменение данного показателя в медицинских округах. Так, ситуация ухудшилась в Белорецком, Нефтекамском, Дуванском медицинских округах. В Уфимском медицинском округе отмечается заметное снижение смертности при данной нозологии (рис. 4).

Низкий уровень смертности по РБ от острого панкреатита отмечен в большинстве районов, входящих в Уфимский, Октябрьский, Белорецкий медицинские округа.

Изучение смертности от острого панкреатита с учетом данных за 2018-2019 годы показало, что в большинстве муниципальных образований данный показатель увеличился. Были отмечены незначительные положительные изменения в Кигинском и Хайбуллинском районах. Повышение уровня смертности наблюдалось в Татышлинском, Иглинском, Чишминском, Бирском, Буздякском, Дюртюлинском, Белебеевском, Миякинском, Бурзянском и Белорецком районах, Аскинском, Туймазинском и Sterлитамакском районах.

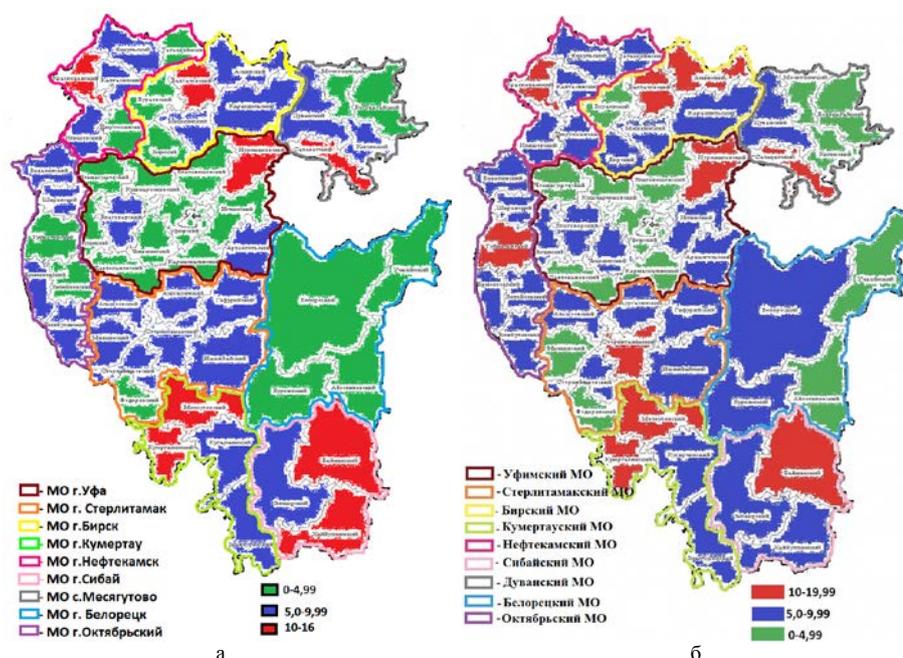


Рис.4. Картография смертности от острого панкреатита в Республике Башкортостан по медицинским округам и муниципальным образованиям: а – за 2010-2017 гг., б – за 2010-2019 гг.

Сравнение картограмм, отражающих заболеваемость острым панкреатитом и смертность, позволило определить медицинские округа с высокими значениями данных показателей: Сибайский МО – регион Башкирского Зауралья, Sterlitamakskiy МО – с высокоразвитой промышленностью, Дуванский МО – граничащий с Челябинской областью.

Заключение

Таким образом, проведенный ретроспективный анализ позволил выявить территориальные особенности первичной заболеваемости острым панкреатитом и смертности от этого заболевания среди населения Республики Башкортостан в динамике с 2010 по 2019 гг.

По результатам исследования выявлены муниципальные образования Республики Башкортостан с высоким и низким уровнем первичной заболеваемости и смертности. Полученные данные могут быть использованы для совершенствования и повышения эффективности системы оказания специализированной медицинской помощи пациентам с острым панкреатитом в Республике Башкортостан.

Сведения об авторах статьи:

Имаева Альфия Камилевна – к.м.н., зав. кафедрой гистологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. Тел. 8(347)243-53-48. E-mail: Alfia.imaeva@mail.ru. ORCID: 0000-0002-3421-0212.

Половинкина Светлана Рифатовна – зам. начальника отдела статистики населения и здравоохранения, Башкортостан-стат. Адрес: 450077, г. Уфа, ул. Цурюпы, 17. E-mail: s.polovinkina@mail.ru.

Батыршина Энже Ривалевна – студент ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: endzhe.batyrsina@mail.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Корневская, Е.В. Медико-социальная значимость проблемы первичной гастроэнтерологической заболеваемости в РФ / Е.В. Корневская, В.А. Лопухова // Эффективный менеджмент здравоохранения: стратегии инноваций: сборник материалов всероссийской научно-практической конференции (Саратов, 25-26 октября 2018 г): – Саратов: Изд-во Сарат. гос. мед. ун-та, 2018. – С.129-132.
2. Тезяева, С.А. Деструктивный панкреатит: наши достижения или тупик? / С.А. Тезяева, Р.А. Млинник, А.А. Бородкин // Журнал МедиАль – 2017. – №2. – С.30-35.
3. Гуров, А.Н. Анализ заболеваемости, частоты госпитализаций и уровня летальности при патологии органов пищеварения в Московской области / А.Н. Гуров, Н.А. Катунцева, Е.А. Белоусова // Альманах клинической медицины – 2015. – №40. – С.58-62.
4. Еганян, Р.А. Актуальность и результативность раннего выявления заболеваний органов пищеварения при диспансеризации взрослого населения / Р.А. Еганян, Д.В. Кушунина, А.М. Калинина // Профилактическая медицина. – 2017. – Т.20, №3. – С. 22-27. DOI:10.17116/profmed201720322-27
5. Территориальный орган Федеральной службы государственной статистики по Республике Башкортостан [официальный сайт] URL: <https://bashstat.gks.ru/folder/80124> (дата обращения 25.07.2020).

REFERENCES

1. Korenevskaya, E.V. Mediko-social'naya znachimost' problemy pervichnoj gastroenterologicheskoy zabollevaemosti v RF / Korenevskaya E.V., Lopuhova V.A // Effektivnyj menedzhment zdoravoohraneniya: strategii innovacij: Sbornik materialov vs Rossijskoj nauchno-prakticheskoj konferencii (Saratov, 25-26 oktyabrya 2018 g): – Saratov, 2018. - S.129-132. (In Russ.).
2. Tezyaeva S.A. Destruktivnyj pankreatit: nashi dostizheniya ili tupik? / Tezyaeva S.A., Mlinnik R.A., Borodkin A.A. // MediAl – 2017 №2. S.30-35. (In Russ.).
3. Gurov, A.N. Analiz zabollevaemosti, chastoty gospitalizacij i urovnya letal'nosti pri patologii organov pishchevareniya v Moskovskoj oblasti/ A.N. Gurov, N.A. Katunceva, E.A. Belousova // Al'manah klinicheskoy mediciny – 2015 - №40. S.58-62. (In Russ.).

4. Eganyan, R.A. Aktual'nost' i rezul'tativnost' rannego vyyavleniya zabolevanij organov pishchevareniya pri dispanserizacii vzroslogo naseleniya/ R.A. Eganyan, D.V. Kushunina, A.M. Kalinina // Profilakticheskaya medicina – 2017 – T.20, №3. S. 22-27. DOI:10.17116/profmed201720322-27. (In Russ.).
5. Territorial'nyj organ Federal'noj sluzhby gosudarstvennoj statistiki po Respublike Bashkortostan [oficial'nyj sayt] URL: <https://bashstat.gks.ru/folder/80124> (accessed 25 July 2020). (In Russ.).

УДК [616.98:578.825.13]-036.1-0.53.37/.71-07

© Н.А. Суздальцева, Т.В. Суздальцева, Д.А. Валишин, 2021

Н.А. Суздальцева¹, Т.В. Суздальцева², Д.А. Валишин¹
**ХАРАКТЕРИСТИКА АНТИТЕЛ IGG К АНТИГЕНАМ ВИРУСА
 ЭПШТЕЙНА–БАРРА ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ФЕНОТИПАХ
 ХРОНИЧЕСКОЙ РЕСПИРАТОРНОЙ ПАТОЛОГИИ**

¹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Уфа

²АО «Лечебно-диагностический центр иммунологии и аллергологии», г. Самара

Статья посвящена изучению гуморального иммунного ответа на белки вируса Эпштейна–Барра (ВЭБ) при респираторной патологии.

Цель исследования – выявить особенности реагирования иммунной системы на белки ВЭБ при разных клинических фенотипах хронической патологии дыхательных путей.

Материал и методы. Проведено обследование 140 пациентов с использованием иммуноблоттинга для полуколичественной оценки антител класса IgG к вирус-специфическим капсидным, ядерным, ранним белкам ВЭБ.

Результаты. При риносинусите и бронхиальной астме, индуцированных нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП), превалирующим был паттерн антител VCAg_{p125}+VCAp₁₉+EBNA-1+/p22+/EA-D-. Антитела к VCAg_{p125} в высоком титре обнаружены у всех пациентов с риносинуситом и у 62,5% – с астмой. При atopической астме в 40,2% случаев выявлялись антительные профили, нехарактерные для НПВП-гиперчувствительности.

Заключение. Бронхиальная астма и риносинусит, ассоциированные с НПВП-непереносимостью, развиваются на фоне хронической ВЭБ-инфекции (ИВЭБ) и имеют аналогичный спектр противовирусных антител класса IgG. Тип иммунного реагирования на белки ВЭБ при аллергическом и НПВП-индуцированном вариантах бронхиальной астмы разный.

Ключевые слова: Эпштейна–Барра вирусная инфекция, респираторная патология, паттерны антител, лекарственная непереносимость.

N.A. Suzdaltseva, T.V. Suzdaltseva, D.A. Valishin
**CHARACTERISTICS OF IGG CLASS ANTIBODY
 TO EPSTEIN-BARR VIRUS ANTIGENS IN VARIOUS PHENOTYPES
 OF CHRONIC RESPIRATORY PATHOLOGY**

The article is devoted to the study of the humoral immune response to Epstein-Barr virus (EBV) proteins in respiratory pathology.

The aim of the study was to identify the features of the immune system response to EBV proteins in different clinical phenotypes of chronic respiratory pathology.

Material and methods. 140 patients were examined using immunoblotting for semi-quantitative evaluation of IgG antibodies to virus-specific capsid, nuclear, and early EBV proteins.

Results. In rhinosinusitis and bronchial asthma induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), the pattern of antibodies VCAg_{p125}+VCAp₁₉+EBNA-1+/p22+/EA-D- prevailed. High-titer antibodies to VCAg_{p125} were found in all patients with rhinosinusitis and 62.5% with asthma. In atopic asthma, antibody profiles uncharacteristic of NSAID hypersensitivity were detected in 40.2% of cases.

Conclusion. Bronchial asthma and rhinosinusitis associated with NSAID intolerance develop against the background of chronic EBV infection (IVEB) and have a similar spectrum of IgG antiviral antibodies. The type of immune response to EBV proteins in allergic and NSAID-induced variants of bronchial asthma is different.

Key words: Epstein-Barr virus infection, respiratory pathology, antibody patterns, drug intolerance.

Ввиду широкой распространенности и клинической многоликости патологии инфекция, вызванная вирусом Эпштейна–Барра (ИВЭБ), привлекает внимание врачей разного профиля [1,2]. Развитие структурных изменений во многих органах связано со способностью вируса пролиферировать в клетках лимфатической системы и эпителии слизистых оболочек [3-5]. Иммунная система реагирует на ВЭБ продукцией антител классов IgG, IgA, IgM к ядерным, капсидным, ранним антигенам. Наиболее информативным для оценки течения ИВЭБ считается определение IgG-антител к EBNA-1 (ядерный антиген 1), EA-D (диффузный ранний антиген), капсидным белкам: VCA125, p19, p22

[5]. Исследования роли ВЭБ в формировании хронической респираторной патологии немногочисленны и противоречивы [6,7]. В настоящее время нет четких представлений о том, какое значение имеет ВЭБ в формировании гиперчувствительности к нестероидным противовоспалительным препаратам (НПВП) и развитию atopических заболеваний. Однако более 20 лет назад были опубликованы результаты экспериментальных работ, показавших способность ВЭБ влиять на метаболический каскад арахидоновой кислоты и эозинофилогенез [3,8]. Известно, что НПВП-индуцированные респираторные заболевания (НПРЗ) являются эозинофильной патологией предположительно вирус-

ной этиологии с ведущим дефектом в системе метаболизма арахидоновой кислоты [9]. До сих пор участие вируса в индукции и прогрессировании неаллергических эозинофильных респираторных болезней и лекарственной непереносимости не изучалось.

Цель работы: выявление особенностей реагирования иммунной системы на белки ВЭБ при разных клинических фенотипах хронической патологии дыхательных путей.

Задачи исследования:

1. Определить паттерны антител (А) класса IgG к ядерным, капсидным, ранним антигенам ВЭБ у пациентов с НПВП-индуцированным риносинуситом и бронхиальной астмой,

2. Провести сравнительный анализ вирус-специфического гуморального ответа на белки ВЭБ при атопическом и НПВП-индуцированном вариантах бронхиальной астмы.

Материал и методы

В исследование было включено 140 пациентов в возрасте старше 18 лет, прошедших обследование на наличие антител к ВЭБ в АО «Лечебно-диагностический центр иммунологии и аллергологии» (г. Самара). Для проведения сравнительного анализа методом случайной выборки были выделены группы больных с НПВП-непереносимостью: в 1-ю вошли 40 пациентов с риносинуситом (медиана возраста – 49,3 года), во 2-ю – 40 пациентов с бронхиальной астмой (медиана возраста – 54 года). В первой группе преобладали мужчины (55,5%), во второй – женщины (78,9%). Дополнительно сформированы две репрезентативные по полу и воз-

расту подгруппы исследуемых (по 30 человек в каждой) с разными фенотипами БА: НПВП-индуцированным (подгруппа 1) и атопическим (подгруппа 2). Диагноз заболевания ставился пульмонологом и оториноларингологом с учетом клинических, анамнестических, лабораторных и функциональных данных в соответствии с действующими нормативными документами.

Для оценки противовирусного гуморального иммунного ответа использован иммуноблоттинг – высокоспецифичный и высокочувствительный метод полуколичественного определения антител к вирус-специфическим белкам («EUROLINE IgG», Германия). Уровень антител оценивали как низкий, средний, высокий в соответствии с рекомендациями по используемой технологии. Статистический анализ результатов проводился с помощью стандартных пакетов прикладных программ «Microsoft Excel 2007», «Statistica 6.0». Для определения различий в двух группах использовали непараметрический критерий Манна-Уитни. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез был задан 0,05. Используемые статистические подходы позволили выявить достоверные различия между сравниваемыми группами и ряд значимых связей между признаками.

Результаты и обсуждение

Результаты сравнительного анализа вирус-специфического гуморального иммунного ответа у пациентов с НПВП-индуцированной бронхиальной астмой и риносинуситом представлены в табл. 1.

Таблица 1

Частота выявления вариантов уровня IgG к антигенам ВЭБ у пациентов с НПВП-индуцированным риносинуситом и астмой

Уровень антител IgG к антигенам ВЭБ	Частота выявления вариантов уровня IgG к антигенам ВЭБ у пациентов сравниваемых групп				p
	1-я группа, n=40		2-я группа, n=40		
	абс. число	%	абс. число	%	
AVCAgp125					
низкий	0	0	10	25,0	0,033*
средний	0	0	5	12,5	0,521
высокий	40	100	25	62,5	0,214
AVCA19					
низкий	10	25,0	4	10,0	0,061
средний	0	0	6	15,0	0,074
высокий	30	75,0	30	75,0	0,998
Ap 22					
низкий	0	0	5	12,5	0,521
средний	15	37,5	0	0	0,087
высокий	25	62,5	35	87,5	0,425
AEA-D					
не определяются	25	62,5	30	75,0	0,061
низкий	10	25,0	5	12,5	0,425
средний	5	12,5	5	12,5	0,521
высокий	0	0	0	0	
EBNA-1					
не определяется	14	35,0	9	22,5	0,525
низкий	13	32,5	5	12,5	0,425
средний	0	0	5	12,5	0,121
высокий	13	32,5	21	52,5	0,201

Примечание. 1-я группа – НПВП-чувствительные с риносинуситом. 2-я группа – НПВП-чувствительные пациенты с астмой.

* – Достоверность различий показателей в сравниваемых группах, $p < 0,05$.

Как видно из табл. 1, проявления гуморального специфического иммунного ответа на различные антигены ВЭБ у большинства пациентов в сравниваемых группах были аналогичными. Типичным для НПВП-индуцированного риносинусита и астмы являлась гиперпродукция антител к белкам gpVCA125 и p19 ВЭБ. Антитела к VCAgp125 в высоком титре обнаружены у всех пациентов с риносинуситом, у 62,5% – с астмой. У каждого четвертого исследуемого с астмой этот показатель был низким, что было нехарактерным для больных с риносинуситом ($p < 0,05$). Высокий уровень антител к p19 отмечался в 75% случаев в обеих сравниваемых подгруппах.

У всех больных 1-й группы и у 87,5% – 2-й группы уровень выявленных антител к капсидному белку p22 был средним или высоким. В 12,5% случаев бронхиальной астмы содержание антител к p22 было сниженным, причем в этих случаях уровень антител к VCAgp125 был высоким и соотношение AVCAgp125/Arp22 было значительно больше 1, что указывало на скрытую реактивацию ВЭБ [10].

У большинства исследуемых больных астмой ($n=26$) наблюдался вирус-специфический ответ с продукцией антител к EBNA-1 в высоком и среднем количестве. Однако при риносинусите частота встречаемости такого ответа была значительно ниже ($n=13$). В 35% случаев в 1-й группе и в 22,5% – во 2-й группе антиядерные антитела не выявлялись, что свидетельствовало о неэффективном иммунном ответе.

Антитела к раннему антигену ВЭБ обнаружены у 37,5% больных с риносинуситом и у 25% больных с астмой преимущественно в низком и среднем количестве. Высокое со-

держание указанного вида антител в 1-й группе не зарегистрировано ни в одном случае.

Результаты оценки профиля ВЭБ-специфических антител IgG отражены на рисунке.

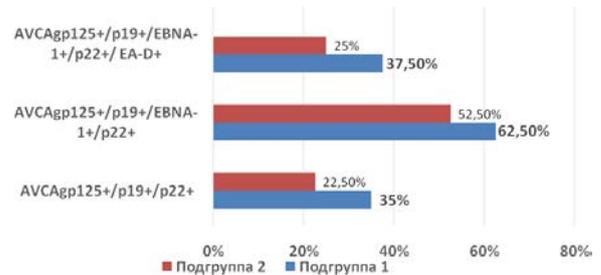


Рис. Частота выявления паттернов IgG-антител к антигенам вируса Эпштейна-Барра у пациентов сравниваемых подгрупп

Приведенные данные показывают, что общая картина вирус-специфического иммунного ответа при НПВП-индуцированном риносинусите и астме аналогичная. Превалирующий паттерн антител AVCAgp125+/VCAp19+/EBNA-1+/p22+/EA-D- отмечался у 25 пациентов с хроническим риносинуситом и у 21 исследуемого с астмой. В соответствии с выявленными профилями антител хроническая неактивная ИВЭБ выявлялась у 62,5% больных с риносинуситом и у 75% – с астмой, реактивация инфекции – у 37,5 и 25% пациентов соответственно. Первичная ВЭБ-инфекция у пациентов обеих групп не обнаружена.

С целью выявления особенностей течения ИВЭБ при аллергических заболеваниях был проведен дополнительный анализ показателей гуморального иммунного ответа на вирус у больных с неаллергической НПВП-индуцированной и атопической астмой. Частота выявления профилей вирус-специфических антител IgG представлена в табл. 2.

Таблица 2

Частота выявления паттернов IgG-антител к антигенам вируса Эпштейна-Барра у пациентов с НПВП-индуцированной и атопической бронхиальной астмой

Паттерн IgG-антител	Частота выявления паттернов IgG-антител к антигенам ВЭБ у пациентов сравниваемых подгрупп				p
	подгруппа 1, n=30		подгруппа 2, n=30		
	абс. число	%	абс. число	%	
Ap19+/p22+	1	3,4	0	0	>0,05
AVCAgp125+/EBNA-+/p22+	0	0	4	13,4	<0,05*
AVCAgp125+/p22+	0	0	4	13,4	<0,05*
AVCAgp125+/p19+	1	3,4	0	0	>0,05
AVCAgp125+/p19+/p22+	0	0	4	13,4	<0,05*
AVCAgp125+/p19+/EBNA-1+/p22+	20	66,7	10	33,3	<0,05*
AVCAgp125+/p19+/EBNA-1+/p22+/EA-D+	8	26,7	8	26,7	>0,05

Примечание. Подгруппа 1 – НПВП-индуцированная астма; подгруппа 2 – атопическая астма.

* – Достоверность различий показателей в сравниваемых подгруппах, $p < 0,05$.

Согласно полученным результатам паттерны антител AVCAgp125+/EBNA-1+/p22+/p19-/EA-D-; AVCAgp125+/p19-/EBNA-1-/p22+/EA-D-; AVCAgp125+/p19+/EBNA-1-/p22+/EA-D-, обнаруженные у 40,2% обследованных в подгруппе 2, были типичными для

атопического варианта бронхиальной астмы и не встречались при аспириновой индуцированной форме болезни ($p < 0,05$). При этом самый распространенный паттерн IgG-антител AVCAgp125+/p19+/EBNA-1+/p22+/EA-D- в 2 раза чаще регистрировался при неаллергиче-

ской астме, ассоциированной с НПВП-непереносимостью. В 26,8% случаев атопической астмы выявлялись профили антител с отрицательными показателями АЕВНА-1 на фоне положительных показателей АСВАgp125, в частности АСВАgp125+/p19-/ЕВНА-1-/p22+/ЕА-D- (13,4%) и АСВАgp125+/АСAp19+/ЕВНА-1-/p22+/ЕА-D- (13,4%), что указывало на особенный характер реагирования иммунной системы на ВЭБ на фоне классического Th2-иммунного ответа.

По данным частотного анализа у пациентов с НПВП-индуцированной астмой в отличие от атопической значительно чаще ($p < 0,05$) встречались сильно-положительные уровни антител класса G к антигену VCAp19 ВЭБ (53,6% и 26,8% случаев соответственно) и положительные результаты определения антител класса G к антигену ЕА-D (26,8% и 13,4% случаев соответственно). В сравниваемых подгруппах преобладали случаи хронической ВЭБ-инфекции. Хроническая неактивная инфекция выявлялась в подгруппе 1 у 69% исследуемых, в подгруппе 2 – у 71%; признаки активации инфекции – у 31 и 29% исследуемых соответственно. По частоте встречаемости различных вариантов течения ИВЭБ подгруппы достоверно не различались.

В соответствии с полученными данными и результатами работ других исследователей [9,12,13] нами выдвигается рациональной концепция, согласно которой НПВП-индуцированный ринит и бронхиальная астма являются ВЭБ-ассоциированными патологиями. Можно предположить, что в условиях наследственной предрасположенности к нарушению метаболизма арахидоновой кислоты ВЭБ индуцирует и поддерживает метаболический каскад с угнетением продукции простагландина E и

гиперпродукцией лейкотриенов, что сопровождается формированием гиперчувствительности к ингибиторам циклооксигеназы и развитием эозинофильного воспаления в дыхательных путях. Инфицируя иммунорегуляторные клетки, являющиеся активными продуцентами провоспалительных цитокинов, ВЭБ может быть важным фактором в развитии хронического иммунонезависимого воспаления. При атопических заболеваниях вирус, по-видимому, выполняет роль триггера и способствует увеличению выраженности воспалительного процесса. Дополнительные исследования в этом направлении и осмысление выявленных биомаркеров позволили бы прояснить механизмы развития вирус-ассоциированного иммунопатологического процесса при НПВП-индуцированном воспалении дыхательных путей и разработать медикаментозные способы его контроля.

Заключение

Бронхиальная астма и риносинусит, ассоциированные с НПВП-непереносимостью, развиваются на фоне ХВЭБИ и имеют аналогичный спектр противовирусных антител класса IgGc и преобладание двух паттернов: АСВАgp125+/p19+/ЕВНА-1+/p22+/ЕА-D- и АСВА gp125+/p19+/ЕВНА-1+/p22+/ЕА-D+.

Тип иммунного реагирования на белки ВЭБ при аллергическом варианте бронхиальной астмы отличается от такового при НПВП-индуцированном варианте: для аллергического фенотипа типичными являются три паттерна противовирусных IgG-антител: АСВАgp125+/ЕВНА-1+/p22+/ЕА-D-; АСВАgp125+/АСAp19-/ЕВНА-1-/p22+; АСВАgp125+/АСAp19+/ЕВНА-1-/+/ЕА-D-, которые обнаружены у 40,2% исследуемых с атопической астмой и не встречались у больных с НПВП-гиперчувствительностью.

Сведения об авторах статьи:

Суздальцева Наталья Алексеевна – аспирант кафедры инфекционных болезней с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail:germi@mail.ru.

Суздальцева Татьяна Владимировна – д.м.н., врач аллерголог-иммунолог высшей категории, профессор АО «ЛДЦ Аллергологии и иммунологии». Адрес: 443031, г. Самара, ул. Пр. Кирова, 435. E-mail:batan.58@mail.ru.

Валишин Дамир Асхатович – д.м.н., заведующий кафедрой инфекционных болезней с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: damirval@yandex.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Малашенкова И.К. Клинические формы хронической Эпштейна–Барр-вирусной инфекции: вопросы диагностики и лечения / И.К.Малашенкова, Н.А.Дидковский, Ж.Ш. Сарсания [и др.]: лечащий врач. – 2003. – № 9.-С. 32-8.
2. Харламова Ф.С. Вирусы семейства герпеса и иммунитет / Ф.С. Харламова, Н.Ю. Егорова, Л.Н. Гусева [и др.] // Детские инфекции: Науч.-практ. журн. ассоц. педиатров-инфекционистов. – 2006. – Т.5, №3. – С. 3-10.
3. Gosselin J. Epstein-Barr virus modulates 5-lipoxygenase product synthesis in human peripheral blood mononuclear cells /J.Gosselin, P. Borgeat // Blood.- 1997.- №89(6).- P. 2122-2130.
4. Ryan J. L. Epstein-barr virus infection is common in inflamed gastrointestinal mucosa / J. L. Ryan [et al.] // Dig. Dis. Sei. - 2012. - Vol. 57, № 7. - P. 1887-1898.
5. Holck Draborg A. Impaired Cytokine Responses to Epstein-Barr Virus Antigens in Systemic Lupus Erythematosus Patients/ A. Holck Draborg, N. Sandhu, N. Larsen[et al.]// J Immunol Res.-2016.-№16.
6. Cohen J.I. Characterization and treatment of chronic active Epstein-Barr virus disease: a 28-year experience in the United States / J.I. Cohen, E.S. Jaffe, J.K. Dale [et.al.] // Blood. - 2011. - Vol. 117. - P. 5835-5849.
7. Tugizov S. Epstein-Barr virus (EBV)- infected monocytes facilitate dissemination of EBV within the oral mucosal epithelium/S.Tugizov, R.Herrera, P. Velupillai, J. Greenspan [et al.] // Journal of Virology.- 2007.- P.5484-5496.

8. Savard M. EBV suppresses prostaglandin E2 biosynthesis in human monocytes/ M.Savard, C.Belanger, M.J. Tremblay, N. Dumais [et al.] // J. of Immunology.-2000.-№ 164(12).-P. 6467-6473.
9. Szczeplik A. Aspirin-induced asthma as a viral disease /A.Szczeplik //Clin Allergy.-1988.-vol.18.-p. 15-20.
10. Горейко Т.В. Современные представления об иммунопатогенезе инфекции, вызванной вирусом Эпштейн–Барра / Т.В. Горейко, Н.М. Калинина, Л.Б. Дрыгина // Инфекция и иммунитет. – 2011. – Т. 1, № 2. – С. 121-130.
11. Schulam P.G. Evidence for 5-lipoxygenase activity in human B cell lines. A possible role for arachidonic acid metabolites during B cell signal transduction /P.G. Schulam, W.T. Shearer // The Journal of Immunology -1990.- Vol.144 (7). – P.2696-2701.
12. Taylor G.S. The immunology of Epstein–Barr virus-induced disease/ G.S.Taylor,H.M. Long, J.M.Brooks [et al.] // AnnRevImmunol. 2015.-33.-p.787–821.
13. Суздальцева, Т.В. Аспирин-индуцированная бронхиальная астма, иммунопатологический образ, патогенетические подходы к диагностике и лечению: дисс. д-ра мед. наук. – Новосибирск, 2000. – 420 с.

REFERENCES

1. Malashenkova I.K. Klinicheskie formy hronicheskoy Jepshtejna–Barr-virusnoj infekcii: voprosy diagnostiki i lechenija. Lechashhij vrach.2003;(9): 32–8.(in Russ.)
2. Harlamova F.S. Virusy semejstva gerpesa i immunitet. Detskie infekcii: Nauch.-prakt. zhurn. assoc. pediatrov-infekcionistov. — M. : OOO «Diavaks».2006; 5(3): 3—10.(in Russ.)
3. Gosselin J, Borgeat P. Epstein-Barr virus modulates 5-lipoxygenase product synthesis in human peripheral blood mononuclear cells. Blood. 1997 Mar 15;89(6):2122-30. PMID: 9058735.(in Eng.)
4. Ryan JL, Shen YJ, Morgan DR, Thorne LB, Kenney SC, Dominguez RL, Gulley ML. Epstein-Barr virus infection is common in inflamed gastrointestinal mucosa. Dig Dis Sci. 2012 Jul;57(7):1887-98. doi: 10.1007/s10620-012-2116-5. Epub 2012 Mar 13. PMID: 22410851; PPMCID: PMC3535492. (in Eng.)
5. HolckDraborg A., Sandhu N., Larsen N. et al. Impaired Cytokine Responses to Epstein-Barr Virus Antigens in Systemic Lupus Erythematosus Patients. J ImmunolRes. 2016;16. DOI: 10.1155/2016/6473204.(in Eng.)
6. Cohen JI, Jaffe ES, Dale JK, Pittaluga S, Heslop HE, Rooney CM, Gottschalk S, Bollard CM, Rao VK, Marques A, Burbelo PD, Turk SP, Fulton R, Wayne AS, Little RF, Cairo MS, El-Mallawany NK, Fowler D, Sports C, Bishop MR, Wilson W, Straus SE. Characterization and treatment of chronic active Epstein-Barr virus disease: a 28-year experience in the United States. Blood. 2011 Jun 2;117(22):5835-49. doi: 10.1182/blood-2010-11-316745. (in Eng.)
7. Tugizov S, Herrera R, Velupillai P, Greenspan J, Greenspan D, Palefsky JM. Epstein-Barr virus (EBV)-infected monocytes facilitate dissemination of EBV within the oral mucosal epithelium. J Virol. 2007 Jun;81(11):5484-96.doi: 10.1128/JVI.00171-07. Epub 2007 Mar 21. PMID: 17376918; PPMCID: PMC1900306.(in Eng.)
8. Savard M., B elanger C.,TremblayM J.,DumaisN., FlamandL, Pierre Borgeat, Jean Gosselin. EBV Suppresses Prostaglandin E2 Biosynthesis in Human Monocytes.The Journal of Immunology June 15, 2000, 164 (12) 6467-6473; DOI: 10.4049/jimmunol.164.12.6467(in Eng.)
9. Szczeplik A. Aspirin-induced asthma as a viral disease / A. Szczeplik // Clin Allergy.- 1988.- vol.18.- p. 15-20.(in Eng.)
10. Goreiko T.V., Kalinina N.M., Drygina L.V. The modern conceptions about immunopathogenesis of infection caused by the Epstein–Barr virus. Russian Journal of Infection and Immunity. 2011;1(2):121-130. (In Russ.) <https://doi.org/10.15789/2220-7619-2011-2-121-130>
11. Schulam P.G. Evidence for 5-lipoxygenase activity in human B cell lines. A possible role for arachidonic acid metabolites during B cell signal transduction The Journal of Immunology.1990;144 (7):2696-2701.(in Eng.)
12. Taylor GS, Long HM, Brooks JM, Rickinson AB, Hislop AD. The immunology of Epstein-Barr virus-induced disease. Annu Rev Immunol. 2015;33:787-821. doi: 10.1146/annurev-immunol-032414-112326.(in Eng.)
13. Suzdal'ceva T.V. Aspirin-inducirovannaja bronhial'naja astma, immunopatologicheskij obraz, patogeneticheskie podhody k diagnostike i lecheniju: Diss. d-ra med. nauk.-Novosibirsk. 2000;420.(in Russ.)

УДК 616.379-008.64

© Коллектив авторов, 2021

А.Ф. Биглова, О.В. Галимов, Г.И. Вагизова, В.О. Ханов, В.Ш. Ишметов
**ПЕРВЫЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ РАДИОНУКЛИДНОГО МЕТОДА
 ДИАГНОСТИКИ ДЛЯ ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ
 ПАЦИЕНТОВ С СИНДРОМОМ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ**
*ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»
 Минздрава России, г. Уфа*

Определение перфузии тканей нижних конечностей с помощью радиоизотопного исследования – это перспективный диагностический метод, который позволяет оценивать состояние кровотока в сосудах крупного и среднего калибра, артериолах и капиллярах стоп, голеней, а также выявлять нарушения венозного оттока.

Цель: оценить эффективность лечения пациентов с нейроишемической формой диабетической стопы методом скинтиграфии нижних конечностей.

Материал и методы. Нами было проанализировано 28 пациентов с нейроишемической формой диабетической стопы методом скинтиграфии нижних конечностей.

Результаты. При сравнительном анализе скинтиграмм в симметричных мышцах нижних конечностей отмечалась сниженная накопление радиофармпрепарата (РФП) в нижней конечности с трофическими язвами. До лечения количественный показатель импульсов от мышц пораженной голени составил $446 \pm 31,3$, от здоровой голени – $1082 \pm 37,1$. После лечения количество импульсов от пораженной и здоровой конечности составило в среднем $610 \pm 32,8$ и $1147 \pm 35,4$ соответственно. Число импульсов в ходе лечения у пораженной конечности увеличилось в среднем на $195 \pm 34,1$, у здоровой – на $81 \pm 29,6$. Показатель количества импульсов РФП от пораженной конечности до лечения был достоверно ниже, чем после лечения ($U=0$, $p<0,001$).

Выводы. Проведение радионуклидной диагностики нижних конечностей в динамике с использованием радиофармпрепарата Пирфотех ^{99m}Tc пациентам с синдромом диабетической стопы позволяет оценить эффективность проводимого консервативного лечения. Дальнейшие исследования в данной области перспективны, они позволят выявить потенциал данного метода исследования у пациентов с сахарным диабетом и атеросклерозом нижних конечностей.

Ключевые слова: синдром диабетической стопы, скинтиграфия нижних конечностей, нейроишемическая форма диабетической стопы.

A.F. Biglova, O.V. Galimov, G.I. Vagizova, V.O. Khanov, V.Sh. Ishmetov
**THE FIRST EXPERIENCE OF APPLICATION OF THE RADIONUCLIDE METHOD
 OF DIAGNOSTICS TO ASSESS THE EFFECTIVENESS OF TREATMENT
 IN PATIENTS WITH DIABETIC FOOT SYNDROME**

Determination of perfusion of tissues of the lower extremities using radioisotope research is a promising diagnostic method that allows us to assess the state of blood flow in large and medium-sized vessels, arterioles and capillaries of the feet, shins, as well as to detect violations of venous outflow.

Purpose. To evaluate the effectiveness of treatment in patients with a neuroischemic form of diabetic foot by lower limb scintigraphy.

Material and methods. We analyzed 28 patients with neuroischemic form of diabetic foot by lower limb scintigraphy.

Results. Comparative analysis of scintigrams showed an asymmetric pattern in the accumulation of the radiopharmaceutical in the symmetrical muscles of the lower extremities towards a decrease in the accumulation in the lower extremity with trophic ulcers. Before treatment, the quantitative indicator of impulses from the muscles of the affected leg was 446 ± 31.3 , from the healthy leg - 1082 ± 37.1 . After treatment, the number of impulses from the affected and healthy limb averaged 610 ± 32.8 and 1147 ± 35.4 , respectively. The number of impulses in the course of treatment in the affected limb increased by an average of 195 ± 34.1 , and in the healthy one by 81 ± 29.6 . The indicator of the number of RP pulses from the affected limb before treatment was significantly lower than after treatment ($U = 0$, $p < 0.001$).

Conclusions. Conducting radionuclide diagnostics of the lower extremities in dynamics using the radiopharmaceutical Pirfotech ^{99m}Tc in patients with diabetic foot syndrome can help to evaluate the effectiveness of conservative treatment. Further research in this area is promising and will reveal the potential of this research method.

Key words: diabetic foot syndrome, lower limb scintigraphy, neuroischemic form of diabetic foot.

К 2030 году Всемирная диабетическая федерация предполагает увеличение числа болеющих сахарным диабетом (СД) до 552 миллионов человек [1]. У пациентов с СД в 80% случаев развивается диабетическая стопа, которая в половине случаев заканчивается ампутацией одной или обеих нижних конечностей; при этом из-за гангрены больше половины умирают [2-5]. По данным исследователя Jeffcoate W. заживление трофических язв в специализированной клинике по лечению синдрома диабетической стопы (СДС) в Великобритании происходило в 55-66% случаев в течение 1/2- 1 года [6].

В настоящий момент существует несколько методов визуализации гемодинамического состояния магистральных артерий: доплерография, дуплексное сканирование артерий, мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) артерий, ангиография. Перечисленные методы позволяют оценить тип кровотока в сосудах, гемодинамическую значимость стеноза, характер бляшки. Однако у каждого метода есть свои недостатки: доплерография при дистальной форме поражения не может зафиксировать изменения типа кровотока [7-9]. Для объективной оценки используется лодыжечно-плечевой индекс (ЛПИ), но при СД снижается эластичность артерий нижних конечностей (склероз Менкеберга), что часто приводит к ложным высоким показателям [10]. Дуплексное сканирование носит субъективный характер оценки врача функциональной диагностики [10,11]. Мультиспиральная компьютерная томография артерий и ангиография сопровождаются высокой лучевой нагрузкой на пациента и необходимостью введения большого количества контрастного вещества. Для

оценки микроциркуляции используют лазерную доплеровскую флоуметрию, динамическую капилляроскопию, измеряют транскожное парциальное напряжение кислорода. Лазерная доплеровская флоуметрия определяет характер кровотока в виде графического или цифрового изображения [12], а поскольку результат зависит от нестабильных показателей акта дыхания, поэтому результаты могут быть неверно расшифрованы [13]. Измерение транскутанной оксиметрии дает представление о степени ишемии тканей, помогает спрогнозировать заживление язвенного дефекта, однако для точных показателей проводимого теста важно множество условий, что может неблагоприятно сказываться на достоверности результатов.

Перечисленные методы диагностики направлены на оценку состояния магистральных сосудов и коллатерального кровообращения конечности, но они не позволяют объективно оценить состояние микроциркуляторного русла ишемизированной ткани. Радионуклидное исследование давно получило широкое распространение в исследовании различных систем, особенно сердечно-сосудистой, и последнее время становится популярным в исследовании перфузии нижних конечностей [6,14]. Радиофармпрепарат ^{99m}Tc -MIBI – липофильный катион ведет себя как ион Na^+ и через Na^+/H^+ насос входит в миоцит [15], далее он аккумулируется в митохондриальном матриксе механизмом, который в основном зависит от трансмембранного потенциала. Определение перфузии тканей нижних конечностей с помощью радионуклидного исследования является перспективным диагностическим методом, который позволяет оценивать состояние кровотока в сосудах круп-

ного и среднего калибра, артериолах и капиллярах стоп и голеней, а также выявлять нарушения венозного оттока.

Цель исследования: оценить эффективность лечения у пациентов с нейроишемической формой диабетической стопы методом сцинтиграфии нижних конечностей.

Материал и методы

Для исследования были отобраны пациенты с нейроишемической формой, которым проводилась консервативная терапия. Критерии исключения: сердечная недостаточность III-IV функциональных классов; перенесенные острое нарушение мозгового кровообращения и острый инфаркт миокарда давностью 30 суток и менее; тяжелая почечная недостаточность со скоростью клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин, онкологические заболевания в анамнезе; пациенты, которым требовалась экстренная ампутация нижних конечностей или экстренное реконструктивное оперативное вмешательство. Исследованным пациентам проводился стандартный спектр лабораторно-инструментального исследования с консультацией эндокринолога. В рамках нашего исследования всем пациентам была выполнена сцинтиграфия нижних конечностей до и после проведенного консервативного лечения. Исследование перфузии мышц нижних конечностей выполнялось на аппарате Discovery NM/CT 670 (РУ от 28.05.2010 № ФСЗ 2010/06998) с использованием радиофармпрепарата Пирфотех ^{99m}Tc (Pirfotechum, ^{99m}Tc , РУ № Р N000494/01 от 14.03.2018 г.). Пациентам внутривенно в дозе 450-500 МБк вводился радиофармпрепарат Пирфотех ^{99m}Tc , изготовленный согласно инструкции производителя. Перед проведением исследования было получено информирование согласие всех пациентов; протокол исследования был одобрен местным этическим комитетом. Консервативное лечение заключалось в нормализации уровня гликемии, назначении нестероидных противовоспалительных средств, статинов, препаратов, улучшающих реологические показатели крови, витаминов. Были проведены антибиотикотерапия и хирургическая обработка раны.

По половому признаку пациенты распределились так: мужчин 16 (57%), женщин 12 (43%). Средний возраст составил $53,8 \pm 14,1$ года. Длительность СД 2-го типа в анамнезе от 1 года до 16 лет. У 19 (67,8%) пациентов сопутствующими заболеваниями были ИБС II-III ФК. У 15 (53,6%) пациентов гипертоническая болезнь 3-й стадии, острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе – у 6

(21,4%) пациентов. По классификации Wagner: с поверхностными язвами, что соответствует 1-й стадии – 17 (60,7%) пациентов; со 2-й стадией (глубокие язвы) 11 (39,3%) пациентов. Показатели ЛПИ: 0,6-0,79 у 5 (17,8%) пациентов; 0,4-0,59 у 17 (60,8%), менее 0,39 – у 6 (21,4%) пациентов. При проведении дуплексного сканирования у 8 (28,6%) пациентов были выявлены незначимые стенозы подколенной и берцовых артерий; у 13 (46,4%) пациентов были выявлены гемодинамически значимые стенозы дистальнее бедренной артерии; у 7 (25%) пациентов окклюзии артерий голени, 20 пациентам была запланирована плановая диагностическая ангиография для рассмотрения возможности реконструкции.

Всем 28 пациентам была выполнена радионуклидная сцинтиграфия нижних конечностей в динамике: до лечения и на 11-е сутки консервативного лечения. Анализ полученных изображений включал: сравнительную оценку распределения РФП в симметричных мышцах нижней конечности с язвами и условно здоровой конечности без язв; количественный подсчет импульсов в 1 см^3 от мышц нижних конечностей. Результаты обработаны с помощью стандартной программы Microsoft Excel – 2007, статистическую обработку данных проводили с помощью Statistica 9. При статистической обработке результатов использовали непараметрический критерий двух связанных выборок с ненормальным распределением критерия Уилкоксона.

Результаты и обсуждение

После лечения 22 (78,6%) пациента отметили улучшение состояния, уменьшение болевого синдрома, увеличилась дистанция безболевого ходьбы, положительную динамику в заживлении язвенных дефектов. У 6 (21,4%) пациентов положительной динамики заживления язв не отмечалось. При проведении сцинтиграфии нижних конечностей до лечения у всех пациентов при визуальном сравнительном анализе сцинтиграмм отмечалась неравномерная картина в накоплении РФП в симметричных мышцах голени с областью гипоперфузии мышц в пораженной нижней конечности. После курса консервативного лечения провели повторную сцинтиграфию. Ассиметричная картина в накоплении РФП в мышцах здоровой и пораженной конечностей сохранялась, но в динамике отмечалось усиление поглощения РФП мышцами голени обеих нижних конечностей относительно картины полученной до лечения (см. рисунок).



Рисунок. Асимметричное накопление РФП в мышцах нижних конечностей

Помимо визуальной сравнительной оценки проводился количественный подсчет импульсов от мышц голени до и после проведенной терапии. До лечения количественный

показатель импульсов от мышц пораженной голени составил $446 \pm 31,3$, от здоровой – $1082 \pm 37,1$. После лечения количество импульсов от пораженной и здоровой конечностей составило в среднем $610 \pm 32,8$ и $1147 \pm 35,4$ соответственно. Число импульсов в ходе лечения в пораженной конечности увеличилось в среднем на $195 \pm 34,1$, в здоровой – на $81 \pm 29,6$. При расчете критерия Уилкоксона эмпирическое равно $\sum Rt = 0$. По таблице критических значений критерия Уилкоксона для $n=28$ составил $T_{кр}=101$ ($p \leq 0,01$), $T_{кр}=130$ ($p \leq 0,05$), $T_{эмп} < T_{кр}$. Показатель количества импульсов РФП от пораженной конечности до лечения достоверно ниже, чем после лечения ($U=0$, $p < 0,001$) (см. таблицу).

Таблица

Количественная оценка импульсов РФП в ходе лечения			
Количественная оценка импульсов, см ³	До лечения	После лечения	Увеличение импульсов в ходе лечения
Нижняя конечность с трофическими язвами			
Min	352	501	149
Max	498	731	233
Среднее	$417 \pm 31,3$	$622 \pm 32,8$	$195 \pm 34,1$
Контралатеральная «здоровая» нижняя конечность			
Min	945	1002	57
Max	1176	1287	111
Среднее	$1082 \pm 37,1$	$1147 \pm 35,4$	$81 \pm 29,6$

Вывод

Радиоизотопная скintiграфия часто применяется для диагностики заболеваний сердца, почек, щитовидной железы и других органов. С недавнего времени растет популярность исследования перфузии мышц нижних конечностей. Проведение радионуклидной диагностики нижних конечностей с ис-

пользованием радиофармпрепарата Пирфотех ^{99m}Tc в динамике у пациентов с синдромом диабетической стопы помогает оценить эффективность проводимого консервативного лечения. Необходимы дальнейшие исследования для оценки потенциала данного метода исследования у пациентов с ишемией нижних конечностей.

Сведения об авторах статьи:

Биглова Айгуль Фанилевна – аспирант кафедры хирургических болезней и новых технологий с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: Agulia_07.1991@mail.ru.

Галимов Олег Владимирович – д.м.н., профессор, завкафедрой хирургических болезней и новых технологий с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: galimovov@mail.ru.

Вагизова Гульназ Ильшатовна – ассистент кафедры хирургических болезней и новых технологий с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: vagizova-91@mail.ru.

Ханов Владислав Олегович – д.м.н., профессор кафедры хирургических болезней и новых технологий с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: khanovv@mail.ru.

Ишметов Владимир Шамильевич – д.м.н., профессор кафедры госпитальной хирургии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: ishv75@mail.ru.

ЛИТЕРАТУРА

- Александров, А.А. Стадины и сахарный диабет: стабилизация распадающихся бляшек / А.А. Александров // Consilium Medicum. – 2003. – Т. 5, № 9. – С. 17-22.
- Белоедова М.В. Улучшение качества жизни геронтологических больных с дистальной диабетической макроангиопатией путем снижения уровня ампутации: дис... канд. мед. наук – Москва, 2005. – 130 с.
- Дедов, И.И. Диабетическая стопа / И.И. Дедов, О.В. Удовиченко, Г.Р. Галстян. – М.: Практическая медицина, 2005. – 197 с.
- Светухин А.М. Гнойно-некротические формы синдрома диабетической стопы / А.М. Светухин А.М. // Consilium medicum. – 2002. – № 4 (10). – С. 537-44.
- Edmonds M. The diabetic foot / M. Edmonds // Diabetes/Metabolism Research and Reviews. – 2003. – № 20 (1). – P. 9-11.
- Celen Y.Z., Zincirkeser S., Akdemir I., Yilmaz M. Investigation of perfusion reserve using ^{99m}Tc -MIBI in the lower limbs of diabetic patients // Nucl. Med. Commun. – 2000. – 21. – P. 817-822.
- Анциферов, М.Б. Методы диагностики и лечения диабетической макроангиопатии / М.Б. Анциферов, Д.Н. Староверова // Русский медицинский журнал. – 2003. – Т. 11, № 27. – С. 1503-1506.
- Chatha D.S., Cunningham P.M., Schweitzer M.E. MR imaging of the diabetic foot: diagnostic challenges // Radiol. Clin. NorthAm. – 2005. – № 43. – P. 747-759.
- Bolton N.R., Smith K.E., Pilgram T.K. et al. Computed tomography to visualize and quantify the plantar aponeurosis and flexor hallucis longus tendon in the diabetic foot // Clin. Biomech. – 2005. – № 20. – P. 540-546.

10. Розина Н. Предотвратить миллионы ампутаций // Фармацевтический вестник: информационно-аналитическая газета. – 2005. – №20.
11. Chantelau E. The fate of the ischemic limb in diabetes: in is neuropathy that makes difference // VASA. – 2001. – №58. – P. 15-20.
12. Паршикова, С.А. Неинвазивные методы мониторинга раневого процесса. перспективы их применения в челюстно-лицевой хирургии у детей / С.А. Паршикова, В.В. Паршиков // Современные проблемы науки и образования. – 2012. – № 2. – С. 64.
13. Вчерашний, Д.Б. Возможности и ограничения метода лазерной доплеровской флоуметрии / Д.Б. Вчерашний, Н.П.Ерофеев, С.В. Новосельцев // Науч. ведомости Белгород. гос. ун. Серия: Медицина. Фармация. – 2014. – Т. 28 – С. 35-41.
14. Гурьева И.В. [и др.]. Синдром диабетической стопы: методические рекомендации. – М., 2000.-30с.
15. Sarikaya A., Sen S., Çermik T.F. [et al.] Evaluation of skeletal muscle metabolism and response to erythropoietin treatment in patients with chronic renal failure using 99mTc-sestamibi leg scintigraphy // Nucl. Med. Commun. – 2000. – 21. – P. 83-87.

REFERENCES

1. Aleksandrov A.A. Statiny i saharный diabet: stabilizacija raspadajushhihsja bljashek / A.A. Aleksandrov // Consilium Medicum. – 2003. – Т. 5, №9. – S. 17-22. (In Russ).
2. Beloedova M.V. Uluchshenie kachestva zhizni gerontologicheskikh bol'nyh s distal'noj diabeticheskoy makroangiopatiej putem snizhenija urovnja amputacii: Dis... kand. med. nauk po special'nosti 14.00.27 – hirurgija. – М., 2005. – 130 s. (In Russ).
3. Dedov, I.I. Diabeticheskaja stopa / I.I. Dedov, O.V. Udovichenko, G.R. Galstjan. – М.: Prakticheskaja medicina, 2005. – 197 s. (In Russ).
4. Svetuhin A. M. Gnojno-nekroticheskie formy sindroma diabeticheskoy stopy / A. M. Svetuhin A) M. Gnojno-nekroticheskie formy sindroma diabeticheskoy stopy / A. M. Svetuhin // Consilium medicum. – 2002. – № 4 (10). – S. 537-44. (In Russ).
5. Edmonds M. The diabetic foot / M. Edmonds // Diabetes/Metabolism Research and Reviews. – 2003. – № 20 (1). – P. 9-11. (In Great Britain)
6. Celen Y.Z., Zincirkeser S., Akdemir I., Yilmaz M. Investigation of perfusion reserve using 99mTc-MIBI in the lower limbs of diabetic patients // Nucl. Med. Commun. – 2000. – 21. – P. 817-822. (In Turkey)
7. Anciferov M.B., Staroverova D.N. Metody diagnostiki i lechenija diabeticheskoy makroangiopatii // Russkij medicinskij zhurnal. – Volga-Media, 2003. – Т. 11, №27. – S.1503-1506. (In Russ).
8. Chatha D.S., Cunningham P.M., Schweitzer M.E. MR imaging of the diabetic foot: diagnostic challenges // Radiol. Clin. NorthAm. – 2005. – №43. – P.747-759. (In NY)
9. Bolton N.R., Smith K.E., Pilgram T.K. [et al.] Computed tomography to visualize and quantify the plantar aponeurosis and flexor hallucis longus tendon in the diabetic foot // Clin. Biomech. – 2005. – №20. – P. 540-546. (In USA)
10. Rozina N. Predotvratit' milliony amputacij. // Farmaceuticheskij vestnik: Informacionno-analiticheskaja gazeta. – М.: Bionika, 2005. – №20. (In Russ).
11. Chantelau E. The fate of the ischemic limb in diabetes: in is neuropathy that makes difference // VASA. – 2001. – №58. – P. 15-20. (In Germany)
12. Parshikova, S.A. Neinvazivnye metody monitoringa ranevogo processa. perspektivy ih primeneniya v cheljustno-licevoj hirurgii u detej / S.A. Parshikova, V.V. Parshikov // Sovremennye problemy nauki i obrazovanija. – 2012. – № 2. – S. 64. (In Russ).
13. Vcherashnij, D.B. The capabilities and limitations of the laser doppler flowmetry method / D.B. Vcherashnij, N.P.Erofeev, S.V. Novosel'cev // Nauch. ведомosti Belgorod.gos. un. Serija: Medicina. Farmacija. – 2014. – Т. 28 – 24(195). – S. 35–41. (In Russ).
14. Gur'eva I.V., Kuzina I.V., Voronin A.V. [i dr.] Sindrom diabeticheskoy stopy. Metodicheskie rekomendacii. – Moskva. – 2000. (In Russ).
15. Sarikaya A., Sen S., Çermik T.F. [et al.] Evaluation of skeletal muscle metabolism and response to erythropoietin treatment in patients with chronic renal failure using 99mTc-sestamibi leg scintigraphy // Nucl. Med. Commun. – 2000. – 21. – P. 83-87. (In Turkey)

УДК 547.857.4, 615.273.53
© Коллектив авторов, 2021

Ж.К. Маматов¹, Г.А. Тимирханова¹, Л.И. Баширова², А.В. Самородов¹, Ф.А. Халиуллин¹
СИНТЕЗ СОЛЕЙ 2-[(1-ИЗОБУТИЛ-3-МЕТИЛ-7-(1,1-ДИОКСОТИЕТАНИЛ-3)КСАНТИН-8-ИЛ)ТИО]УКСУСНОЙ КИСЛОТЫ И ИХ БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ

¹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Уфа

²ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия»
Минздрава России, г. Ижевск

Одним из направлений поиска новых безопасных биологически активных соединений является химическая модификация природных соединений. Таким объектом для разработки новых и улучшения известных методик синтеза являются природные метилксантины, обладающие широким спектром фармакологической активности.

Цель работы – синтез и изучение антиагрегационной, антикоагуляционной, антиоксидантной активности солей 2-[(1-изобутил-3-метил-7-(1,1-диоксотиетан-3)ксантин-8-ил)тио]уксусной кислоты.

Материал и методы. Температура плавления полученных веществ измерена капиллярным методом на приборе «SMP 30», ИК-спектры сняты на спектрофотометре «Инфралюм ФТ-02». Спектры ЯМР ¹H, ЯМР ¹³C записаны на приборах «Bruker AM-300» или «Bruker AV-500». В качестве растворителей использованы дейтерированные хлороформ или диметилсульфоксид, в качестве внутреннего стандарта – сигналы растворителей. Исследование антиагрегационной активности проводили на агрегометре «АТ-02», антикоагуляционной активности – на «Solar CGL 2110». Показатели хемилюминесценции для изучения антиоксидантной активности регистрировали на приборе «ХЛМ-003».

Результаты. Окисление тиетансодержащего 8-бром-1-изобутил-3-метилксантина (I) перманганатом калия позволило синтезировать 8-бром-1-изобутил-3-метил-7-(1,1-диоксотиетан-3)ксантин (II). Реакцией нуклеофильного замещения соединения II тиогликолевой кислотой с выходом 91% получена 2-[(1-изобутил-3-метилксантин-8-ил)тио]уксусная кислота, содержащая тиетандиоксидный цикл (III). Синтез солей 2-[(1-изобутил-3-метил-7-(1,1-диоксотиетан-3)ксантин-8-ил)тио]уксусной кислоты (IVa-ж) осуществлен взаимодействием кислоты III с различными основаниями. Структура синтезированных соединений подтверждена данными ИК-, ¹H и ¹³C ЯМР-спектроскопии. Изучена антиагрегационная, антикоагуляционная и антиоксидантная активность синтезированных соединений.

Выводы. Разработана препаративная методика синтеза ранее не описанных солей 2-[(1-изобутил-3-метил-7-(1,1-диоксотиетан-3)ксантина-8-ил)тио]уксусной кислоты. Установлено, что синтезированные соединения проявляют антиоксидантную и антиагрегационную активность, превышающую показатели некоторых препаратов сравнения.

Ключевые слова: тиетаны, ксантины, антиагрегационная активность, антикоагуляционная активность, антиоксидантная активность.

Zh.K. Mamatov, G.A. Timirkhanova, L.I. Bashirova, A.V. Samorodov, F.A. Khaliullin
SYNTHESIS OF 2-[(1-ISOBUTYL-3-METHYL-7-(1,1-DIOXOTHIEETANYL-3) XANTHIN-8-YL)THIO]ACETIC ACID SALTS AND THEIR BIOLOGICAL ACTIVITY

One of the directions in the search for new safe biologically active compounds is the chemical modification of natural compounds. Such an object for the development of new and improvement of known synthesis methods is natural methylxanthine, which possesses a wide range of pharmacological activity.

The aim of this research is synthesis and study of the antiaggregatory, anticoagulation and antioxidant activities of 2-[(1-isobutyl-3-methyl-7-(1,1-dioxothietanyl-3)xanthine-8-yl)thio]acetic acid salts.

Material and methods. The melting point of the obtained substances was measured by the capillary method on a «SMP 30» apparatus, IR spectra were recorded by an «Infralum FT-02» spectrophotometer. The ¹H, ¹³C NMR spectra were recorded on «Bruker AM-300» or «Bruker AV-500» instruments. Deuterated chloroform or dimethyl sulfoxide were used as solvents, the residual solvent signals were used as the internal standards. The study of antiaggregatory activity was carried out on an aggregometer «AT-02», anticoagulation activity – «Solar CGL 2110». Chemiluminescence indicators for the study of antioxidant activity were recorded on the «KhLM-003» device.

Results. 8-Bromo-1-isobutyl-3-methyl-7-(1,1-dioxidothietanyl-3)xanthine (II) was synthesized by oxidation of thietane-containing 8-bromo-1-isobutyl-3-methylxanthine (I) with potassium permanganate. 2-[(1-Isobutyl-3-methylxanthin-8-yl)thio]acetic acid containing dioxothietane ring (III) was synthesized with yield of 91% by reaction of nucleophilic substitution of compound II with thioglycolic acid. The salts of 2-[(1-isobutyl-3-methyl-7-(1,1-dioxidothietanyl-3)xanthin-8-yl)thio]acetic acid (IV) were obtained by reaction of acid III with different bases. The structure of synthesized compounds was confirmed by IR, ¹H and ¹³C NMR spectroscopy. The antiaggregatory, anticoagulation and antioxidant activities of the synthesized compounds were studied.

Conclusions. A preparative method of synthesis has been developed for the previously undescribed salts of 2-[(1-isobutyl-3-methyl-7-(1,1-dioxothietanyl-3) xanthine-8-yl)thio]acetic acid. It has been established that the synthesized compounds exhibit antioxidant and antiplatelet activities that exceed indicators of some comparison drugs.

Key words: thietanes, xanthines, antiaggregatory activity, anticoagulation activity; antioxidant activity.

Одним из направлений поиска новых безопасных биологически активных соединений является химическая модификация природных соединений. Таким объектом для разработки новых и улучшения извест-

ных методик синтеза являются природные метилксантины [1] которые обладают психостимулирующим, диуретическим, кардиотоническим и бронхолитическим действием [2,3].

На сегодняшний день среди производных (3-метилксантил-8-тио)уксусной кислоты, содержащих тиетановые циклы, полученных путем химического синтеза, в литературе описаны вещества, проявляющие выраженную антиагрегационную [4,5], проагрегантную [6] активность и вещества, влияющие на реологические свойства крови [7]. Среди тиетаносодержащих производных 3-метилксантина также известны соединения с антидиабетической [8], антидепрессивной [9] и антиоксидантной активностью [10]. Продолжаются исследования в области синтеза новых биологически активных веществ среди тиетаносодержащих производных ксантина. А 2-((1-Изобутил-3-метил-ксантил-8-ил)тио)уксусная кислота и ее производные, содержащие тиетандиоксидный цикл, до сих пор не изучены.

Из изложенного выше вытекает цель нашей работы, которая направлена на синтез и изучение антиагрегационной, антикоагуляционной, антиоксидантной активности солей 2-[(1-изобутил-3-метил-7-(1,1-диоксотие-танил-3)ксантил-8-ил)тио]уксусной кислоты.

Материал и методы

Экспериментальная химическая часть

Материал и методы для определения характеристики синтезированных соединений представлены в табл. 1.

Исходный 8-бром-1-изобутил-3-метил-7-(тиетанил-3)ксантин (I) синтезирован по известной методике [11].

8-Бром-1-изобутил-3-метил-7-(1,1-диоксотие-танил-3)ксантин (II). 5,60 г (15 ммоль) 8-бром-1-изобутил-3-метил-7-(тиетанил-3)ксан-

тина (I) растворяют в 75 мл ледяной уксусной кислоты, к раствору при перемешивании в течение 1 часа добавляют 4,74 г (30 ммоль) перманганата калия в 75 мл воды. Реакционную смесь перемешивают в течение 2 часов при температуре 40 °С. Выпавший осадок обесцвечивают раствором 7,11 г (45 ммоль) натрия тиосульфата в 40 мл воды. Осадок фильтруют, промывают водой и этанолом, затем сушат.

2-[(1-Изобутил-3-метил-7-(1,1-диоксотие-танил-3)ксантил-8-ил)тио]уксусная кислота (III). 1,0 г (18 ммоль) калия гидроксида растворяют в 60 мл смеси вода – этанол (объемное соотношение 1:1), к раствору добавляют 1,1 г (12 ммоль) тиогликолевой кислоты и 2,43 г (6 ммоль) соединения II. Реакционную смесь кипятят в течение 1,5 часа, охлаждают, подкисляют разбавленной хлористоводородной кислотой до pH=3. Выпавший осадок фильтруют, промывают водой и этанолом, затем сушат.

Методика синтеза калиевой, трисаммониевой, диэтаноламмониевой, пиперидиниевой, пиперазиниевой и N-метилпиперазиниевой солями 2-[(1-изобутил-3-метил-7-(1,1-диоксотие-танил-3)ксантил-8-ил)тио]уксусной кислоты (IVa,б,г-е). В 70 мл ацетона при нагревании растворяют 0,8 г (2 ммоль) кислоты III. Раствор охлаждают, добавляют 2,4 ммоль соответствующего основания. Выпавший осадок фильтруют, промывают ацетоном, сушат. При получении калиевой IVa и трисаммониевой IVб солей основание предварительно растворяют в 0,2 мл воды.

Таблица 1

Материал и методы для определения характеристики синтезированных соединений.

Метод анализа	Прибор	Условия снятия
Температура плавления	«SMP 30»	Капиллярный метод
ИК-спектр	«Инфралом ФТ-02»	Таблетки калия бромида
¹ H ЯМР-спектр (300 МГц)	«BrukerAM-300»	Дейтерированный хлороформ или диметилсульфоксид
¹ H ЯМР-спектр (500 МГц)	«BrukerAV-500»	Дейтерированный хлороформ или диметилсульфоксид
¹³ C ЯМР-спектр (125 МГц)	«BrukerAV-500»	Дейтерированный хлороформ или диметилсульфоксид

Диэтаноламмониевая соль 2-[(1-изобутил-3-метил-7-(1,1-диоксотие-танил-3)ксантил-8-ил)тио]уксусной кислоты (IVв). 0,6 г (1,4 ммоль) кислоты III растворяют при

нагревании в 30 мл диоксана. Раствор охлаждают, добавляют 0,16 г (1,5 ммоль) диэтанол-амина. Выпавший осадок отфильтровывают, промывают гексаном, затем сушат.

Таблица 2

Выход и характеристики синтезированных соединений

Соединение	Выход, %	Т.пл., оС	Брутто-формула
II	79	250,6-252,0 (этанол)	C13H17BrN4O4S
III	91	234,5-234,6 (этанол)	C15H20N4O6S2
IVa	75	197 разл. (н-пропанол)	C15H19KN4O6S2
IVб	83	185,7-187,2 (изопропанол)	C19H31N5O9S2
IVв	89	152,8-154,0 (изопропанол)	C19H31N5O8S2
IVг	82	200,4-201,8 (изопропанол)	C20H31N5O6S2
IVд	76	222,6-223,6 (метанол)	C19H30N6O6S2
IVе	83	211,1-213,5 (изопропанол)	C20H32N6O6S2
IVж	86	178,0-179,8 (изопропанол)	C19H32N6O6S2

N,N-Диметилэтилендиаммониевая соль 2-[(1-изобутил-3-метил-7-(1,1-диоксотетанил-3)ксантин-8-ил)тио]уксусной кислоты (IVж). Получают аналогично соединению IVв с использованием 0,5 г (1,2 ммоль) кислоты III и 0,1 г (1,2 ммоль) N,N-диметилэтилендиамина.

Выход и характеристики синтезированных соединений представлены в табл. 2.

Спектральные данные синтезированных соединений представлены в табл. 3,4,5.

Таблица 3

Соединение	SO ₂ вал.	C=C, C=N, C=O	N+H	O-H	N+H, O-H
II	1148, 1323	1611, 1651, 1658, 1691, 1702	-	-	-
III	1127, 1311	1649, 1699, 1744	-	2600-3400	-
IVa	1140, 1320	1593, 1618, 1656, 1702	-	-	-
IVб	1138, 1323	1582, 1670, 1675, 1713	-	-	2600-3520
IVв	1133, 1313	1606, 1649, 1660, 1695, 1708	2300-3050	3200-3550	
IVг	1133, 1321	1601, 1650, 1658, 1697, 1704	2300-3100	-	-
IVд	1133, 1314	1605, 1652, 1660, 1691, 1700	2300-3070	-	-
IVе	1146, 1319	1580, 1603, 1655, 1663, 1703	2250-3100	-	-
IVж	1134, 1316	1606, 1658, 1663, 1697, 1704	2400-3200	-	-

Таблица 4

Соединение	1-Изобутил			3-CH ₃	7-(1,1-диоксотетанил-3)		SCH ₂	C=O	Углероды ксантина
	(CH ₃) ₂	CH	1-CH ₂		7-CH	S(CH ₂) ₂			
II	20,00	27,08	48,64	30,03	40,35	70,10	-	-	108,51; 129,14; 149,66; 150,88; 154,29
III	20,46	27,15	48,23	30,05	39,22	70,50	36,32	169,82	108,13; 149,62; 151,05; 151,82; 154,31

Таблица 5

Соединение	1-Изобутил			3-CH ₃ 3H, c	7-(1,1-диоксотетанил-3)			SCH ₂ 2H, c	Другие протоны
	(CH ₃) ₂ 6H, д	CH 1H, м	1-CH ₂ 2H, д		S(CH ₂) ₂ 2H, м	S(CH ₂) ₂ 2H, м	7-CH 1H, м		
II	0,90	2,11-2,18	3,80	3,53	4,35-4,39	5,20-5,24	5,58-5,62	-	-
III	0,85	2,02-2,09	3,73	3,39	4,52-4,57	4,98-5,03	5,43-5,51	4,09	-
IVa	0,85	2,00-2,11	3,73	3,41	4,50-4,61	4,99-5,10	5,50-5,61	*	-
IVб	0,85	2,00-2,11	3,70	3,41	4,50-4,57	4,98-5,06	5,51-5,63	3,83	3,43 (с, 6H, (CH ₂) ₃)
IVв	0,85	2,00-2,12	3,73	3,40	4,50-4,58	4,99-5,07	5,50-5,61	3,85	2,73 (т, 4H, J 5,3 Гц, N(CH ₂) ₂); 3,60 (т, 4H, J 5,3 Гц, O(CH ₂) ₂)
IVг	0,84	1,99-2,12	3,72	3,39	4,48-4,63	4,98-5,11	5,50-5,63	3,83	1,48-1,75 (м, 6H, (CH ₂) ₃); 2,86- 3,05 (уш-с, 4H, N(CH ₂) ₂);
IVд**	0,85	2,00-2,11	3,73	3,40	4,51-4,58	4,99-5,06	5,48-5,60	3,94	2,90 (с, 8H, 2N(CH ₂) ₂)
IVе	0,85	2,00-2,11	3,73	3,41	4,51-4,58	5,00-5,07	5,51-5,61	3,85	2,18 (с, 3H, NCH ₃); 2,38-2,48 (уш-с, 4H, N(CH ₂) ₂); 2,90-3,03 (уш-с, 4H, N+(CH ₂) ₂)
IVж	0,83	2,00-2,06	3,70	3,38	4,50-4,55	4,98-5,03	5,52-5,59	3,81	2,13 (с, 6H, N(CH ₃) ₂); 2,39 (т, 2H, J 6,2 Гц, NCH ₂); 2,81 (т, 2H, J 6,2 Гц, N+CH ₂);

* Сигнал перекрывается сигналами протонов 1-CH₂ группы;

**Интенсивность протонов в 2 раза больше, чем указано в данной таблице, кроме протонов остатка пиперазина.

Экспериментальная биологическая часть

Синтезированные вещества II, III, IVa-ж исследовали на антиагрегационную, антикоагуляционную и антиоксидантную активность. Влияние новых соединений на агрегацию тромбоцитов определяли по методу Born на агрегометре "AT-02" (НПФ «Медтех», Россия) in vitro в концентрации 2 ммоль/л [12]. Биологические исследования выполнены на крови здоровых доноров-мужчин в возрасте от 18 до 24 лет. Забор крови проводился из кубитальной вены с помощью систем вакуумного забора крови BD Vacutainer® (Dickinson and Company, США). В качестве стабилизатора венозной крови применялся 3,8% раствор цитрата натрия в объемном соотношении 9:1. Индукторами агрегации тромбоцитов использовали

аденозиндифосфат (АДФ) в концентрации 20 мкг/мл и коллаген в концентрации 5 мг/мл (Технология-Стандарт, г. Барнаул, Россия).

Определение антикоагуляционной активности проводили клоттинговыми тестами на турбидиметрическом гемокоагулометре Solar GGL 2110 (ЗАО "СОЛАР", Беларусь). Изучены показатели активированного парциального тромбопластинового времени (АПТВ) по А. Clauss [12]. Исследуемые субстанции и препараты сравнения использовали в концентрации 5×10^{-4} г/мл, применяли реактивы производства Технология-Стандарт (г. Барнаул, Россия).

Влияние синтезированных соединений и препарата сравнения на процессы свободнорадикального окисления изучали в двух модельных системах in vitro с использованием экс-

пресс-метода определения антиоксидантной активности, основанного на регистрации хемилюминесценции, возникающей при взаимодействии свободных радикалов с люминолом [13]. Исследования были проведены на модельной системе, в которой протекают реакции перекисного окисления липидов (ПОЛ) (модель I) и на модельной системе, генерирующей активные формы кислорода в фагоцитах крови (модель II). Хемилюминесценцию регистрировали в течение 5 минут на приборе «ХЛМ-003» (Россия). Проводилась оценка светосуммы свечения (S, у.е.) и максимальной интенсивности свечения (I_{\max} , у.е.). Исследуемые вещества и препарат сравнения аскорбиновую кислоту (субстанция-порошок, Хэбэй Вэлком Фармасьютикал Ко. Лтд, Китай) добавляли в конечной концентрации 1×10^3 моль/л.

В качестве препаратов сравнения использовали пентоксифиллин (ОАО «Дальхимфарм», Россия), ацетилсалициловую кислоту (Фармацевтическая фабрика Шандонг

Ксинхуа Фармасьютикал Ко., ЛТД, Китай), гепарин (ОАО «Синтез», Россия) и аскорбиновую кислоту (Фармацевтическая фабрика Шандонг Ксинхуа Фармасьютикал Ко., ЛТД, Китай).

Результаты исследования биологической активности обработаны с применением статистического пакета Statistika 10,0 (StatSoft Inc, США). Проверка на нормальность распределения фактических данных выполнена с помощью критерия Шапиро–Уилка. Данные представлены в виде медианы, 25 и 75 перцентилей. Дисперсионный анализ проведен с помощью критерия Краскела–Уоллиса. Критический уровень значимости p для статистических критериев принимали равным 0,05.

Показатели антиагрегационной и антикоагуляционной активности новых веществ представлены в табл. 6.

Результаты исследования соединений на антиоксидантную активность представлены в табл. 7.

Таблица 6

Влияние синтезированных соединений и препаратов сравнения на показатели агрегации тромбоцитов и плазменного звена гемостаза, Ме (0,25-0,75)

Соединение	Латентный период*, % к контролю	Максимальная амплитуда, % к контролю	Скорость агрегации, % к контролю	АПТВ, % к контролю
II	+10,0 (8,9-11,3)*	+10,3 (8,9-13,4)*	-3,3 (2,1-4,5)	8,3 (7,1-10,2)*, ††
III	+2,5 (2,1-3,7) ††, #	-10,8 (8,7-12,3)*, ††	-28,9 (24,7-30,6)*, †	6,1 (5,4-9,3)*, ††
IVa	-3,6 (3,2-4,1) ††	-6,4 (6,1-8,7)*, ††, #	-11,4 (9,4-13,5)*, ††	12,4 (10,3-14,2)*, †
IVб	+1,2 (1,1-2,7) ††, #	-11,1 (9,8-12,3)*, ††	+16,5 (13,4-18,9)*, ††	9,7 (9,4-12,3)*, ††
IVв	+15,2 (13,5-17,9)**, #	-16,2 (14,5-17,8)**, ††	+16,5 (13,4-17,5)*, ††	8,4 (7,6-10,2)*, ††
IVг	+6,0 (5,2-8,3)* ††, #	-9,4 (7,8-10,3)*, ††, #	-8,5 (6,7-10,3)*, ††	5,9 (4,2-8,7)*, ††
IVд	-7,7 (7,4-9,5)*, ††, #	-12,1 (9,5-14,7)*, ††, #	+57,6 (54,3-60,1)**, ††	4,1 (3,5-6,7) ††
IVе	-2,3 (1,2-3,6) ††	-7,9 (6,1-9,2)*, ††, #	-6,9 (6,1-8,1)*, ††, #	7,4 (6,0-9,1)*, ††
IVж	-6,1 (5,6-7,3)*, ††, #	-16,4 (13,4-19,7)*, †	-6,6 (5,8-7,3)*, ††	7,3 (6,5-8,9)*, ††
Этамзилат	-16,7 (13,5-18,4)**	+3,4 (2,7-4,4)*	+16,7 (14,3-20,1)*	-
Ацетилсалициловая кислота	-2,1 (1,1-2,6)	-13,7 (10,8-16,4)*	-10,5 (7,6-12,3)*	-
Пентоксифиллин	+32,4 (28,7-35,6)**	-48,4 (42,7-56,5)**	-34,9 (28,7-39,6)**	-
Гепарин натрия	-	-	-	20,3 (19,7-21,4) **

Примечание. Латентный период представлен для агрегации тромбоцитов, индуцированной коллагеном, остальные параметры для АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов. * $p \leq 0,05$, ** $p \leq 0,001$ – в сравнении с контролем; † $p \leq 0,05$, †† $p \leq 0,001$ – в сравнении с пентоксифиллином; # $p \leq 0,05$, ## $p \leq 0,001$ – в сравнении с ацетилсалициловой кислотой; ‡ $p \leq 0,05$, ‡‡ $p \leq 0,001$ – в сравнении с гепарином натрия; $p \leq 0,05$, $p \leq 0,001$ – в сравнении с этамзилатом. $n=6$. н.э. – нет эффекта.

Таблица 7

Показатели хемилюминесценции на модельных системах перекисного окисления липидов (I) и активности макрофагов крови (II) при добавлении исследуемых соединений, % к контролю

Соединение	Модель	Светосумма		Вспышка	
		Медиана	Интервал	Медиана	Интервал
II	I	+10,3	(8,1-13,5) β	-2,1	(10,2-3,4) β
	II	-21,3	(17,4-23,5)* β	-10,4	(8,3-10,5) β
III	I	-21,3	(14,2-24,6)* β	-14,3	(10,5-18,6)* β
	II	-84,7	(80,2-93,4)** β	-84,5	(80,1-86,7)** β
IVб	I	-18,1	(14,2-21,1)* β	-20,2	(17,4-23,6)* β
	II	+53,5	(52,4-57,2)** β	+91,3	(86,2-93,1)** α
IVв	I	+24,6	(20,3-26,8)* β	+69,1	(62,4-71,7)** β
	II	+87,9	(76,3-90,1)** α	+64,1	(58,7-69,3)** α
IVг	I	-4,7	(4,2-6,1) β	-10,2	(8,1-13,5) β
	II	+16,8	(14,1-22,4)* β	+11,8	(10,3-12,6) β
IVж	I	+13,9	(12,8-14,5) β	+1,5	(1,1-3,7) β
	II	+52,4	(49,4-61,1)* α	+52,6	(50,1-54,8)** α
Аскорбиновая кислота	I	-78,1	(70,4-82,4)	-86,8	(80,3-92,1)**
	II	+73,1	(66,7-75,2)	+98,7	(94,8-100,3)**

Примечание. Приведены медиана и межквартильный интервал по результатам 6 измерений; * $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,001$ – в сравнении с контролем. $\alpha p < 0,05$; $\beta p < 0,001$ – уровень статистической значимости различий в группах аскорбиновой кислоты и соединений в соответствующей модели.

Результаты и обсуждение

Реакцией окисления 8-бром-1-изобутил-3-метил-7-(тиетанил-3) ксантина (I) двукратным мольным избытком перманганата калия в среде ледяной уксусной кислоты синтезирован 8-бром-1-изобутил-3-метил-7-(1,1-диоксо-тиетанил-3)ксантин (II) с выходом 73%. В ЯМР ^1H -спектре соединения II регистрируются соответствующие сигналы протона изобутильного заместителя, метильной группы ксантина и смещение характерных сигналов тиетанового цикла, например $\text{S}(\text{CH}_2)_2$ группы, на 1,94 м.д. в сторону слабых полей, 7-СН группы – на 0,36 м.д. в сторону сильных полей в отличие от исходного соединения I, что свидетельствует об образовании тиетандиоксидного цикла. Смещение сигналов углерода $\text{S}(\text{CH}_2)_2$ группы на 35,18 м.д. в сторону слабых полей и 7-СН группы на 12,62 м.д. в сторону сильных полей по сравнению с исходным соединением I в спектре ЯМР ^{13}C также подтверждает образование тиетандиоксидного цикла. В ИК-спектре соединения II кроме характерных полос поглощения ксантина регистрируются интенсивные полосы поглощения валентных колебаний связей SO_2 групп при 1148 и 1323 cm^{-1} .

При взаимодействии соединения II с тиогликолевой кислотой в среде вода – этанол (объемное соотношение 1:1) в присутствии гидроксида калия с выходом 91% получена 2-[(1-изобутил-3-метил-7-(1,1-диоксо-тиетанил-3)ксантин-8-ил)тио]уксусная кислота (III). В ЯМР ^1H -спектре кислоты III кроме характерных сигналов тиетандиоксидного цикла и алкильных заместителей регистрируется синглет протонов 8- SCH_2 группы при 4,09 м.д. Замещение атома брома остатком тиогликолевой кислоты также подтверждается спек-

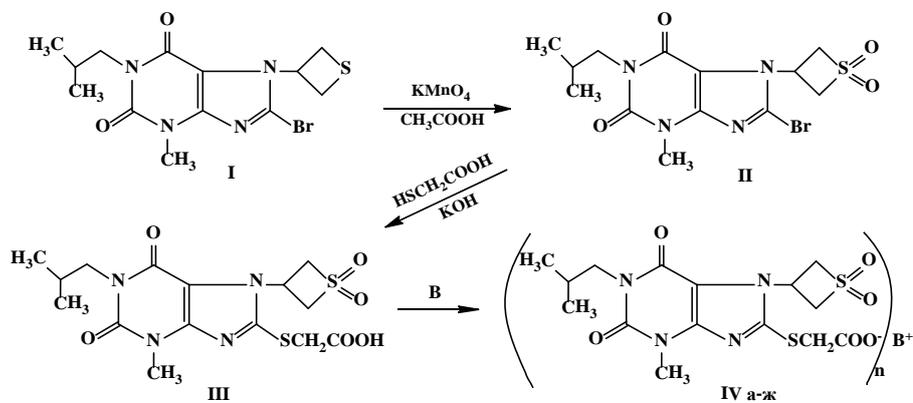
тром ЯМР ^{13}C , где регистрируются сигналы углеродов 8- SCH_2 группы при 36,32 м.д. и $\text{C}=\text{O}$ группы при 169,82 м.д.

Реакцией кислоты III в ацетоне или диоксане с соответствующими основаниями получены соли 2-[(1-изобутил-3-метил-7-(1,1-диоксо-тиетанил-3)ксантин-8-ил)тио]уксусной кислоты (IVа-ж) с выходами 75-88%. Калиевая IVа и трисаммониевая IVб соли получены предварительным растворением оснований в минимальном объеме воды. Пиперазиниевая IVд соль выделена как пиперазина ди-2-[(1-изобутил-3-метил-7-(1-оксо-тиетанил-3)ксантин-8-ил)тио]ацетат). Соли IVв и IVж получены в среде диоксана.

В ЯМР ^1H -спектрах соединений IV б-ж кроме характерных сигналов тиетандиоксидного, алкильных заместителей и остатка тиогликолевой кислоты регистрируются сигналы протонированных аминов. Так, в соединении IVб синглет $(\text{CH}_2)_3$ группы протонированного триамина регистрируется при 3,43 м.д. В диэтанолламмониевой соли IVв протоны амина регистрируются в виде триплетов $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ группы при 2,73 м.д. и $\text{O}(\text{CH}_2)_2$ группы при 3,60 м.д. с КССВ 5,3 Гц. В пиперидиниевой соли IVг сигналы протонов $(\text{CH}_2)_3$ группы в виде сложного мультиплета регистрируются при 1,48-1,75 м.д. и сигналы протона $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ группы при 2,86-3,05 м.д. в виде уширенного синглета.

В ЯМР ^1H -спектре соединения IVд содержание двух остатков кислоты подтверждается соотношением интенсивностей синглетов двух $\text{N}(\text{CH}_2)_2$ групп при 2,90 м.д. и 8- SCH_2 группы при 3,94 м.д., равным 8:4.

В ИК-спектре калиевой соли IVа отсутствует поглощение валентных колебаний $\text{O}-\text{H}$ связи в интервале 2500-3550 cm^{-1} , характерное для кислоты III.



$n=1$ (IV а-г, е, ж), $n=2$ (IVд)

$\text{B}^+ = \text{K}^+$ (а), $\text{H}_3\text{N}^+(\text{CH}_2\text{OH})_3$ (б), $\text{H}_2\text{N}^+(\text{CH}_2)_2(\text{OH})_2$ (в),

H_2N (г), H_2N (д), H_2N (е), $\text{N}(\text{CH}_3)_2(\text{CH}_2)_2\text{N}^+(\text{ж})$

По результатам фармакологического исследования установлено, что наибольшую антикоагуляционную активность проявило соединение IVа, однако показатели удлинения АПТВ под действием данного соединения не превышают показателей гепарина натрия. Синтезированные соединения не влияли на ПВ и концентрацию фибриногена. Проагрегационную активность, превышающую в 3 раза показатели этамзилата, проявило соединение II (10,3 vs 3,4; $p < 0.001$). Соединения IVв, IVд, IVж проявили антиагрегационную активность на уровне ацетилсалициловой кислоты, однако соединение IVв эффективнее ацетилсалициловой кислоты удлиняет латентный период, характеризующий реакцию высвобождения тромбоцитов (+15,2 vs -2,1; $p < 0.001$). Соединения II и III проявили антиоксидантную активность в модельных условиях активности макрофагов. Следует отметить, что аскорбиновая кислота в данной модели проявляет прооксидантную активность. На модельной системе перекисного окисления липидов (ПОЛ) синтезированные соединения II, IVв и IVж проявили прооксидантный эффект, а соединения III, IVб, IVг проявили ан-

тиоксидантный эффект. Однако на модели ПОЛ антиоксидантный эффект аскорбиновой кислоты превосходил изученные соединения.

Выводы

1. Реакцией окисления 8-бром-1-изобутил-3-метил-7-(тиетанил-3)ксантина получен 8-бром-1-изобутил-3-метил-7-(1,1-диоксотетанил-3)ксантин (II), взаимодействием которого с тиогликолевой кислотой синтезирована 2-[(1-изобутил-3-метил-7-(1,1-диоксотетанил-3)ксантин-8-ил)тио]уксусная кислота (III). На ее основе с различными основаниями получены соли 2-[(1-изобутил-3-метил-7-(1,1-диоксотетанил-3)ксантин-8-ил)тио]уксусной кислоты (IVа-ж). Строение синтезированных соединений подтверждено с помощью ИК-, ^1H и ^{13}C ЯМР-спектроскопии.

2. Изучена антиагрегационная, антикоагуляционная и антиоксидантная активность синтезированных соединений.

3. По результатам фармакологического исследования установлено, что впервые синтезированные соединения проявляют антиагрегационную и антиоксидантную активность, превышающую показатели некоторых препаратов сравнения.

Сведения об авторах статьи:

Маматов Жекшен Касенович – аспирант кафедры фармацевтической химии с курсами аналитической и токсикологической химии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: mamatovzhk@gmail.com.

Тимирханова Галия Амировна – к.фарм.н., доцент кафедры фармацевтической химии с курсами аналитической и токсикологической химии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: gtimirkhanova@mail.ru.

Баширова Линара Ирековна – аспирант кафедры общей и клинической фармакологии ФГБОУ ВО ИЖГА Минздрава России. Адрес: 426034, г. Ижевск, ул. Коммунаров, 281. E-mail: lindadeireko.lb@gmail.com.

Самородов Александр Владимирович – д.м.н., доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: avsamorodov@gmail.com.

Халиуллин Феркат Адельзянович – д.фарм.н., профессор, завкафедрой фармацевтической химии с курсами аналитической и токсикологической химии БГМУ ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: khaliullin_ufa@yahoo.com.

ЛИТЕРАТУРА

- Xanthine scaffold: scope and potential in drug development / N. Singh [et al.] // Heliyon. – 2018. – Vol. 4, № 10.
- Barnes, P. J. Theophylline / P. J. Barnes AJRCCM. – 2013. – Vol. 188, № 8. – P. 901-906.
- Машковский, М.Д. Лекарственные средства / М.Д. Машковский. – М.: Новая волна, Издатель Умеренков, 2014. – 1216 с.
- Синтез и изучение влияния на систему гемостаза солей 2-[3-метил-1-пропилксантинил-8-тио]уксусных кислот, содержащих тиетановый цикл / Ф.А. Халиуллин [и др.] // Медицинский вестник Башкортостана. – 2016. – Т. 11, № 5. – С.140-144
- Результаты доклинических исследований новой циклогексиламмониевой соли 2-[3-метил-7-(1,1-диоксотетанил-3)-1-этилксантинил-8-тио]уксусной кислоты в отношении системы гемостаза в условиях in vivo // А.В. Самородов [и др.] // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2016. – №8. – С. 10-17.
- Камилов Ф.Х., Тимирханова Г.А., Самородов А.В., Халимов А.Р., Халиуллин Ф.А., Губаева Р.А., Шабалина Ю.В. Соли [3-метил-1-н-пропил-7-(1,1-диоксотетанил-3)ксантинил-8-тио]уксусной кислоты, проявляющие проагрегантную активность // Патент РФ №2459825. – 27.08.2012. – Бюл. № 24.
- Синтез солей (3-метилксантинил-8-тио)уксусных кислот, содержащих тиетановый цикл, и их влияние на агрегацию тромбоцитов / А.З. Саитгаллина [и др.] // Баш. хим. ж. – 2008. – Т. 15, № 3. – С. 63-65.
- Синтез и антидиабетическая активность производных тиазоло[2,3-f]пурина и их аналогов / А.А. Спасов [и др.] // Хим. – фарм. журн. – 2017. – Т. 51, № 7. – С. 13-19.
- Синтез и антидепрессивные свойства 3-метил-7-(1,1-диоксотетан-3-ил)-8-циклогексиламино-1-этил-1Н-пурин-2,6(3Н,7Н)-диона / Ф.А. Халиуллин [и др.] // Хим. – фарм. журн. – 2017. – Т. 51, № 12. – С. 3-6.
- Синтез и биологическая активность этиловых эфиров 2-[8-арилметилденгидразино-3-метил-7-(1-оксотетанил-3)ксантинил-1]уксусных кислот / К.Г. Гуревич [и др.] // Хим. – фарм. журн. – 2020. – Т. 54, №3. – С. 3-10.
- Синтез 1-бутилзамещенных производных 3-метил-7-(тиетанил-3)ксантина / Ж.К. Маматов [и др.]: тез. докл. Всеросс. молод. конф. Достиж. молод. уч.: хим. науки. – Уфа (2018). – С. 175-177.
- Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Ч.1. – М.: Гриф и К. – 2012. – 944 с.
- Методики исследования хемилюминесценции биологического материала на хемилюминометреХЛМ-003. Методы оценки антиоксидантной активности биологически активных веществ / Р.Р. Фархутдинов, С.И. Тевдоразде // РУДН, 2005. – С. 147-154.

REFERENCES

- Xanthine scaffold: scope and potential in drug development / N. Singh [et al.] // Heliyon. – 2018. – Vol. 4, № 10
- Barnes, P. J. Theophylline / P. J. Barnes AJRCCM. – 2013. – Vol. 188, № 8. – P. 901-906
- Mashkovskiy, M. D. Lekarstvennyye sredstva / M. D. Mashkovskiy. – M.: Novaya volna, 2014. – 1216 s. (In Russ.).
- Sintez i izuchenie vliyaniya na sistemu gemostaza soley 2-[3-metil-1-propilksantini-8-tio]juksusnykh kislot, sodershashchikh ikhthietanovytsiki / F.A. Khaliullin [i dr.] // Med. Vestnik Bashkortostana. – 2016. – T. 11, № 5. – S.140-144. (In Russ.).
- Rezultaty doklinicheskikh issledovaniy novoy tsiklogeksilammonievoy soli 2-[3-metil-7-(1,1-dioksothietanil-3)-1-etilksantini-8-tio]juksusnoy kisloty v otnochenii k sisteme gemostaza v usloviyakh in vivo / A.V. Samorodov [i dr.] // Voprosy biol., med. i farm. khimii. 2016. № 8. S. 10-17. (In Russ.).
- Kamilov F.Kh., Timirkhanova G.A., Samorodov A.V., Khalimov A.R., Khaliullin F.A., Gubaeva R.A., Shabalina Yu.V. Soli [3-metil-1-n-propil-7-(1,1-dioksothietanil-3)ksantini-8-tio]juksusnoy kisloty, proyavlyayushchie proagregantnyuyu aktivnost' // Patent RUS 2459825. - 27.08.2012. - Bull. № 24. (In Russ.).
- Sintez soley (3-metilksantini-8-tio)juksusnykh kislot, sodershashchikh tietanovyy tsikl, i ikh vliyanie na agregatsiyu trombocitov / A.Z. Saitgallina [i dr.] // Bash. khim. zh. – 2008. – T. 15, № 3. – S. 63-65. (In Russ.).
- Sintez i antidiabeticheskaya aktivnost' proizvodnykh tiazolo[2,3-f]purinaiikh analogov / A.A. Spasov [i dr.] // Pharm. Chem. J. - 2017. – T. 51, № 7. - S. 13-19. (In Russ.).
- Sintez i antidepressivnye svoystva 3-metil-7-(1,1-dioksothietan-3-il)-8-tsiklogeksilamino-1-etil-1N-purin-2,6(3N,7N)-diona / F.A. Khaliullin [i dr.] // Pharm. Chem. J. – 2017. – T. 51, № 12. – S. 3-6. (In Russ.).
- Sintez i biologicheskaya aktivnost' etilovykh efirov 2-[8-arilmetilendengidrazino-3-metil-7-(1-oksothietanil-3)ksantini-1]juksusnykh kislot / K.G. Gurevich [i dr.] // Pharm. Chem. J. – 2020. – T. 54. -№3. – S. 3-10. (In Russ.).
- Sintez 1-butilzameshchennykh proizvodnykh 3-metil-7-(tietanil-3)ksantina / Zh.K. Mamatov [i dr.] // Tez. dokladov. Vseross. molod. konf. Dostizh. molod. uch.: khim. nauki. Ufa (2018), S. 175-177. (In Russ.).
- Rukovodstvo po provedeniyu doklinicheskikh issledovaniy lekarstvennykh sredstv. Chast' pervaya. - M.: Grif i K. 2012. (In Russ.).
- Metodiki issledovaniya khemilyuminestsentsii biologicheskogo materiala na khemilyuminometre KhLM-003. Metody otsenki antioksidantnoy aktivnosti biologicheskii aktivnykh veshchestv / R.R. Farkhutdinov, S.I. Tevdoradze // RUDN, Moskva, (2005). S. 147-154. (In Russ.).

УДК 615.076.9, 615.214.32

© А.Ф. Мифтахова, И.Л. Никитина, Р.А. Габидуллин, 2021

А.Ф. Мифтахова¹, И.Л. Никитина¹, Р.А. Габидуллин²
**ИЗУЧЕНИЕ МЕХАНИЗМА АНТИДЕПРЕССИВНОГО ДЕЙСТВИЯ НОВОГО
 ПРОИЗВОДНОГО 1-(ТИЕТАНИЛ-3) ИМИДАЗОЛОВ
 В ТЕСТАХ НЕЙРОФАРМАКОЛОГИЧЕСКОГО ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ**

¹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Уфа

²ЗАО «БИОКАД», г. Санкт-Петербург

Депрессия является широко распространенным заболеванием во всем мире. Существующие на сегодняшний день методы фармакотерапии эффективны лишь у 30-40% пациентов, что делает поиск новых эффективных и безопасных средств, обладающих антидепрессивной активностью актуальным [10]. В ранее проведенных нами исследованиях найдены соединения из ряда производных 1-(тиетанил-3) имидазолов с антидепрессивной активностью [13]. Соединение I (дикалиевая соль 2-бром-1-(тиетанил-3)имидазол-4,5-дикарбоновой кислоты) обладает низкой токсичностью и проявляет выраженные антидепрессивные свойства, что характеризует эту молекулу как перспективную для дальнейшего углубленного изучения.

Целью работы явилось изучение механизма действия соединения I в тестах нейрофармакологического взаимодействия.

Методы исследования. Для оценки влияния нового производного 1-(тиетанил-3) имидазолов на дофаминергическую и/или норадренергическую нейротрансмиссию использовали тесты апоморфиновой гипотермии и галоперидоловой катаlepsии. Способность изучаемого соединения изменять серотонинергическую нейротрансмиссию изучали в тесте 5-окситриптофанового (5-ОТФ) гиперкинеза, а в тесте с L-ДОФА оценивали способность соединения I ингибировать активность моноаминоксидазы.

Результаты проведенных исследований показали, что введение неинбредным мышам-самцам соединения I (2 и 14 мг/кг однократно внутривенно) усугубляло апоморфиновую гипотермию, уменьшало выраженность галоперидоловой катаlepsии и 5-ОТФ-индуцированного гиперкинеза и не влияло на эффект малых доз L-ДОФА.

Выводы. Таким образом, антидепрессивно – подобный эффект соединения I, возможно, связан с активацией дофаминергической нейротрансмиссии и подавлением серотонинергической нейротрансмиссии, но не с влиянием на активность моноаминоксидазы.

Ключевые слова: апоморфиновая гипотермия, галоперидоловая катаlepsия, 5-ОТФ индуцированный гиперкинез, L-ДОФАовая 1-(тиетанил-3) имидазолы.

A.F. Miftakhova, I.L. Nikitina, R.A. Gabidullin
**STUDY OF ANTI-DEPRESSIVE ACTION MECHANISM
 OF A NEW DERIVATIVE OF 1- (THIETANYL-3) IMIDAZOLES
 IN TESTS OF NEUROPHARMACOLOGICAL INTERACTION**

Depression is a widespread disease throughout the world. Currently existing methods of pharmacotherapy are effective only in 30-40% of patients, which makes the search for new effective and safe drugs with antidepressant activity relevant [10]. In our earlier studies, we have found compounds from a number of 1- (thietanyl-3) imidazole derivatives exhibiting antidepressant activity [13]. Compound I (dipotassium salt of 2-bromo-1- (thietanyl-3) imidazole-4,5-dicarboxylic acid) has low toxicity and exhibits pronounced antidepressant properties, which characterizes this molecule as promising for further in-depth study.

Therefore, the aim of this work was to study the mechanism of action of compound I in tests of neuropharmacological interaction.

Research methods. To assess the effect of 1-(thietanyl-3) imidazole derivative on dopaminergic and / or noradrenergic neurotransmission, tests of apomorphine hypothermia and haloperidol catalepsy were used. The ability of the studied compound to alter serotonergic neurotransmission was studied in the 5-hydroxytryptophan (5-ОТФ) hyperkinesis test, and in the L-DOPA test, the ability of compound I to inhibit the activity of monoamine oxidase was assessed.

The results of the studies showed that when administered to non-inbred male mice, compound I (2 and 14 mg / kg once intraperitoneally) aggravated apomorphine hypothermia, reduced the severity of haloperidol catalepsy and 5-ОТФ-induced hyperkinesis and did not affect the effect of low doses of L-DOPA.

Conclusion. Thus, the antidepressant-like effect of compound I is possibly associated with the activation of dopaminergic and suppression of serotonergic neurotransmissions, but not with the effect on the activity of monoamine oxidase.

Key words: apomorphine hypothermia, haloperidol catalepsy, 5-HTP-induced hyperkinesis, 1-(thietanyl-3) imidazoles.

Большое депрессивное расстройство является второй по величине проблемой здравоохранения во всем мире, связанной с инвалидностью, вызванной заболеванием [12]. На сегодняшний день основным методом лечения депрессии является фармакотерапия, но, учитывая, что в мире антидепрессанты эффективны только у 30-40% пациентов с депрессией [10], поиск новых безопасных и эффективных лекарств остается актуальным. С 2020 года на кафедре фармакологии с курсом клинической фармакологии БГМУ ведутся исследования по изучению психотропной активности новых производных тиазанзамещенных гетероциклических соединений [1,2,6,7]. В ранее проведенных нами исследованиях было показано, что ряд производных 1-(тиетанил-3) имидазолов, в том числе и соединение I, обладают низкой токсичностью и проявляют выраженные антидепрессивные свойства [13].

Целью настоящего исследования явилось изучение предполагаемого механизма действия нового производного 1-(тиетанил-3) имидазолов (соединение I) в тестах нейрофармакологического взаимодействия.

Материал и методы

Эксперименты проведены на 264 белых неинбредных мышах, преимущественно самцах массой 22-24 г., полученных из питомника филиала ФГУП НПО «Микроген» МЗ РФ – «Иммунопрепарат», г. Уфа. Все животные содержались в стандартных условиях вивария при естественном световом режиме на полноценной сбалансированной диете (ГОСТ Р 50258-92), со свободным доступом к воде и пище. Исследования проведены в соответствии с правилами надлежащей лабораторной практики [4]. В качестве препаратов сравнения использованы имипрамин 10 мг/кг (таблетки 25 мг, ЭГИС ЗАО Фармацевтический завод, Венгрия), а в тесте с леводопой (L-ДОФА) – пиразидол (таблетки 50 мг, Фармстандарт-Лексредства, Россия) в дозе 10 мг/кг. Соединение I вводили за 30 минут до тестов однократно внутрибрюшинно в дозах 2 и 14 мг/кг, референс-препараты – по аналогичной схеме. Контрольные животные получали эквивалент-

ные количества физиологического раствора. Тест апоморфининдуцированной гипотермии выполняли по методическим рекомендациям по доклиническому изучению лекарственных средств [3]. Ректальную температуру у мышей измеряли с помощью электротермометра TW2-193 (Braintree Scientific, США) до введения апоморфина (Apomorphine hydrochlorid hemihydrate, Sigma Aldrich, США) в дозе 10 мг/кг однократно внутрибрюшинно, а также через 30, 60 и 90 минут после введения. Тест галоперидоловой катаlepsии проводили по методу доклинического исследования лекарственных средств [3]. Каталептогенную реакцию оценивали в баллах (0–3) по шкале Di Chiara-Morelli [14] через 15,30,45 и 60 минут после введения галоперидола (раствор для в/м введения 5 мг/мл, Биннофарм АО, Россия) в дозе 3 мг/кг однократно внутрибрюшинно. Тест 5-окситриптофанового (5-ОТФ) гиперкинеза выполняли по методу доклинического исследования лекарственных средств [3], оценивали влияние соединения I на выраженность кивательного синдрома при введении 5-ОТФ (L-5-гидрокситриптофан, 99% Acros Organics, США) в дозах 50 и 300 мг/кг. Подсчет встряхиваний головой у мышей проводили в течение 1 минуты через 15,30,45 и 60 минут после введения 5-ОТФ. Влияние соединения I на эффекты L-ДОФА изучали по методу доклинического исследования лекарственных средств [3]. Ректальную температуру измеряли до введения L-ДОФА (3-(3,4-Dihydroxyphenyl)-L-alanine, 99%, ACROS Organics, США) в дозе 140 мг/кг внутрибрюшинно однократно, а также через 30, 60 и 90 минут после введения L-ДОФА. Статистический анализ проведен с использованием специализированного программного обеспечения R Windows версии 3.6.2 [16]. Для описания вариационных рядов применяли медиану (Me) и межквартильный интервал (IQR). Для попарного сравнения групп использовали критерий Манна–Уитни.

Результаты и обсуждение

Тест взаимодействия с апоморфином традиционно используют для оценки влияния исследуемого соединения на дофаминергическую и норадренергическую нейротрансмис-

сию [18]. Апоморфин статистически значимо снижал ректальную температуру мышей на 3,8°C ($p = 0,004$) через 30 минут, на 1,4°C ($p = 0,01$) через 60 минут и на 0,9°C ($p = 0,01$) через 90 минут после его введения. Препарат сравнения – имипрамин – статистически значимо уменьшал выраженность апоморфининдуцированной гипотермии на 30-, 60- и 90-й минутах эксперимента ($p = 0,001$, $p = 0,001$ и $p = 0,01$ соответственно). Соединение I ни в одной из доз не препятствовало развитию апоморфиновой гипотермии на протяжении всего эксперимента, более того, в дозе 2 мг/кг на 60-й минуте эксперимента потенцировало эффект (температура была ниже на 1,38°C ($p = 0,01$) по сравнению с группой апоморфина). В дозе 14 мг/кг соединение I лишь незначительно усиливало апоморфиновую гипотермию (рис. 1). Известно, что апоморфин стимулирует пресинаптические D-рецепторы на норадренергических терминалях в гипоталамусе, снижает выброс норадреналина и температуру тела. Кроме того, это может быть связано с влиянием апоморфина на серотонинергическую передачу (блокада 5HT1 и 5HT2 рецепторов). Соединение I не только не препятствовало развитию апоморфиновой гипотермии, но и усугубляло ее, что может косвенно свидетельствовать как об отсутствии норадренергического компонента в механизме его действия, так и о возможном усилении дофаминергической нейротрансмиссии, а также о способности угнетать активность моноаминоксидазы (MAO) (для антидепрессантов, блокирующих MAO, характерна способность усиливать и пролонгировать гипотермический эффект апоморфина) [5].

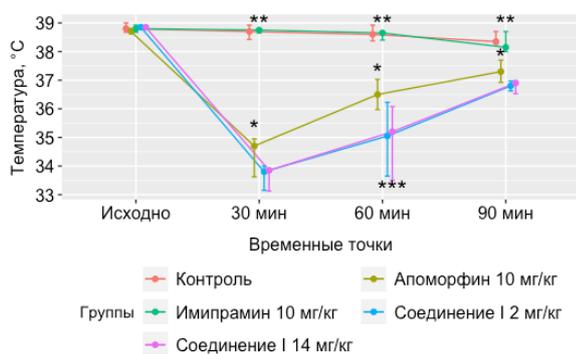


Рис. 1. Влияние соединения I на апоморфиновую гипотермию. Точки на диаграмме отображают медианы, вертикальные линии – межквартильный размах.

* $p < 0,05$ при сравнении апоморфина с контролем.
 ** $p < 0,05$ при сравнении имипрамина с апоморфином.
 *** $p < 0,05$ при сравнении соединения I с апоморфином.

Развитие состояния каталепсии под влиянием галоперидола связывают как с блокадой дофаминовых рецепторов (D_2 , D_3) в нигростриатной области головного мозга, так

и с нарушением нейронального захвата и депонирования норадреналина [14]. Галоперидол вызывал развитие выраженной каталепсии во всех временных точках. Имипрамин статистически значимо препятствовал развитию каталепсии на протяжении всего эксперимента с наиболее выраженным эффектом в точке 45 мин ($p=0,001$) по сравнению с галоперидолом. Соединение I в дозе 2 мг/кг статистически значимо препятствовало развитию каталепсии на 30- ($p=0,01$), 45- ($0,007$) и 60-й ($0,01$) минутах эксперимента. В дозе 14 мг/кг соединение I не препятствовало развитию каталепсии на протяжении всего эксперимента, что может свидетельствовать об опосредованном дозозависимом усилении дофаминергической нейротрансмиссии, реализующимся через регуляцию синтеза и высвобождения дофамина (рис. 2). Возникновение галоперидоловой каталепсии связывают как с непосредственной блокадой D_2/D_3 - рецепторов, так и с блокадой 5HT2-рецепторов [11]. Таким образом, уменьшение выраженности галоперидоловой каталепсии под действием соединения I может быть связано с усилением дофаминергической нейротрансмиссии через влияние на 5HT2-рецепторы.

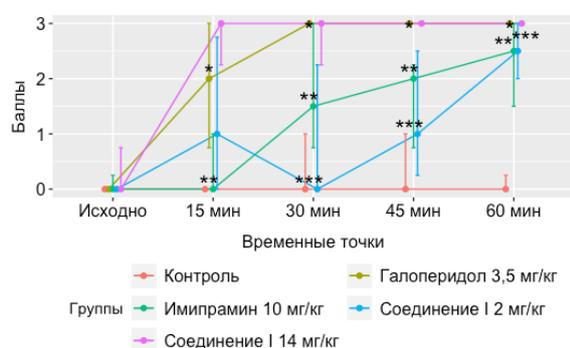


Рис. 2. Влияние соединения I на галоперидоловую каталепсию. Точки на графике отображают медианы, вертикальные линии – межквартильный размах (IQR).

* $p < 0,05$ при сравнении галоперидола с контролем.
 ** $p < 0,05$ при сравнении имипрамина с галоперидолом.
 *** $p < 0,05$ при сравнении соединения I с галоперидолом.

Тест с 5-ОТФ используется для оценки влияния веществ на серотонинергическую нейротрансмиссию. В группе животных, получавших 5-ОТФ в низкой дозе – 50 мг/кг, наблюдалось единичное встряхивание головой. В дозе 300 мг/кг 5-ОТФ вызывал выраженные встряхивания головой, достигавшие максимального количества на 15- и 30-й минутах эксперимента. Имипрамин не потенцировал эффекты малых доз 5-ОТФ (50 мг/кг) и статистически значимо снижал выраженность ОТФ – гиперкинеза, начиная с 15-й минуты эксперимента ($p = 0,0019$), во все временные точки (30-90 мин; $p < 0,001$ для всех) по срав-

нению с 5-ОТФ (300 мг/кг). Соединение I ни в одной из доз не потенцировало эффект малых доз 5-ОТФ, а в дозе 2 мг/кг подобно имипрамину статистически значимо уменьшало выраженность кивательного синдрома, начиная с 30-й мин ($p = 0,03$), через 45 мин ($p = 0,001$) и 60 мин ($p = 0,027$) после введения 5-ОТФ.

Соединение I в дозе 14 мг/кг на 15-й минуте увеличивало выраженность гиперкинеза по сравнению с 5-ОТФ ($p=0,01$), а в точках 45- и 60-й минут значимо его снижало ($p=0,002$ и $p<0,001$ соответственно) (см. таблицу). Антидепрессанты с серотонинпозитивным компонентом действия могут усиливать эффекты малых доз 5-ОТФ и, наоборот, препараты с серотониннегативным эффектом могут уменьшить выраженность гиперкинеза, вызванного введением больших доз 5-ОТФ (предшественника серотонина) [9]. Соединение I не потенцировало эффект малых доз 5-

ОТФ, однако наряду с имипрамином уменьшало количество кивательных движений, вызванных введением больших доз 5-ОТФ, что, вероятно, связано с серотониннегативным эффектом данного соединения. Подавление серотонинергической трансмиссии может осуществляться разными путями: стимуляцию нейронального захвата серотонина, уменьшение высвобождения серотонина, стимуляцию пресинаптических 5HT₁-рецепторов или блокаду постсинаптических 5HT₂- и 5HT₃-рецепторов [15], а также через увеличение дофаминергической и/или адренергической передачи. Принимая во внимание результаты галоперидолового и апоморфинового тестов, можно предположить, что угнетение серотонинергической нейротрансмиссии (блокада 5HT₂-рецепторов) под действием соединения I может быть связано с увеличением дофаминергической нейротрансмиссии.

Таблица

Влияние соединения I на 5-ОТФ индуцированный гиперкинез

Время, мин	Параметр	5-ОТФ 50 мг/кг				5-ОТФ 300 мг/кг			
		Физраствор	Имипрамин 10 мг/кг	Соединение I 2 мг/кг	Соединение I 14 мг/кг	Физраствор	Имипрамин 10 мг/кг	Соединение I 2 мг/кг	Соединение I 14 мг/кг
15	n = X	48	48	8	8	48	48	8	8
	Me (IQR)	1,0(0,0;2,0)	0,0(0,0;0,0)	1,0(0,0;2,0)	0,0(0,0;2,0)	12,0(7,0;15,0)	5,0(2,0;13,0)	14,5(7,7;18,7)	16,5(14,2;23,0)
	p		<0,001	0,59	0,21		0,0	0,39	0,01
30	n = X	48	48	8	8	48	48	8	8
	Me (IQR)	1,0(0,0;3,0)	0,0(0,0;1,0)	1,0(1,0;2,0)	0,5(0,0;1,0)	12,0(9,0;16,2)	3,0(0,0;6,0)	4,0(2,7;12,2)	16,0(12,0;27,2)
	p		0,001	0,96	0,18		<0,001	0,03	0,09
45	n = X	48	48	8	8	48	48	8	8
	Me (IQR)	0,0(0,0;4,0)	0,0(0,0;0,0)	0,5(0,0;1,2)	0,0(0,0;0,0)	9,5(7,0;12,0)	2,0(1,0;3,0)	5,0(2,7;6,5)	4,5(3,0;7,2)
	p		<0,001	0,76	0,07		<0,001	0,001	0,001
60	n = X	48	48	8	8	48	48	8	8
	Me (IQR)	0,0(0,0;2,0)	0,0(0,0;0,0)	0,0(0,0;0,0)	0,0(0,0;0,0)	7,0(3,0;9,0)	0,0(0,0;1,0)	3,5(1,0;5,0)	1,0(0,7;2,2)
	p		<0,001	0,07	0,07		<0,001	0,02	<0,001

Примечание. В таблице приведены медиана (Me), межквартильный интервал (IQR), n – количество наблюдений, p – уровень статистической значимости.

В тесте с L-ДОФА оценивали способность соединения I потенцировать эффекты малых доз L-ДОФА вследствие ингибирования MAO [3]. Введение L-ДОФА в малой дозе (140 мг/кг) сопровождалось развитием гипотермии на 30- и 60-й минутах эксперимента: температура снижалась в среднем на 2°C ($p < 0,001$). В дозе 700 мг/кг L-ДОФА (позитивный контроль), напротив, наблюдался рост ректальной температуры на 1,6°C ($p < 0,001$) по сравнению с интактными животными (негативный контроль).

На фоне низкой дозы L-ДОФА (140 мг/кг) пиразидол (10 мг/кг) вызывал гипертермию, схожую с эффектом высоких доз L-ДОФА (700 мг/кг). Соединение I в дозе 2 мг/кг не потенцировало эффект низких доз L-ДОФА (140 мг/кг), динамика гипотермии была сравнима с гипотермией при введении только L-ДОФА (140 мг/кг), под влиянием соединения I в дозе 14 мг/кг отмечалось усугубление гипотермии, вызванной введением

L-ДОФА (140 мг/кг) ($p = 0,007$ при сравнении с группой животных, получавших только малые дозы L-ДОФА) (рис. 3).

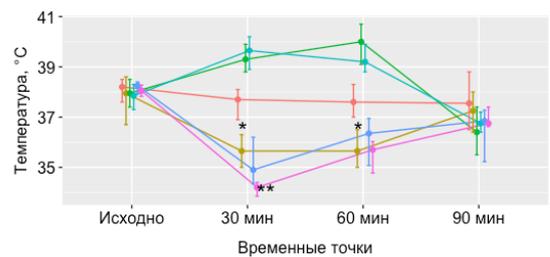


Рис. 3. Влияние соединения I на эффекты малых доз L-ДОФА. Точки на графике отображают медианы, вертикальные линии – межквартильный размах.

* $p < 0,05$ при сравнении L-ДОФА 140 мг/кг с контролем.
** $p < 0,05$ при сравнении соединения I 14 мг/кг с L-ДОФА 140 мг/кг

Известно, что ИМАО способны потенцировать эффекты малых доз L-ДОФА, вызывая гипертермию как и при введении больших

доз L-ДОФА. Поэтому закономерно, что селективный ингибитор MAO типа А – пиразидол (10 мг/кг), введенный на фоне малой дозы L-ДОФА, статистически значимо повысил ректальную температуру у мышей выше значений интактного контроля. Соединение I ни в одной из изученных доз не устраняло гипотермию малых доз L-ДОФА, что может свидетельствовать об отсутствии MAO – ингибирующей активности молекулы, а усугубление гипотермии при введении соединения I в дозе 14 мг/кг может свидетельствовать о его дозозависимом влиянии на дофаминергическую нейротрансмиссию.

Выводы. Таким образом, принимая во внимание результаты усугубления апоморфиновой гипотермии, наряду с препятствованием развитию галоперидоловой катаlepsии, а также со снижением выраженности 5-ОТФ индуцированного гиперкинеза и отсутствие потенцирования малых доз L-ДОФА под влиянием соединения I, можно предположить, что механизм антидепрессивного действия исследуемого соединения I связан с угнетением серотонинергической нейротрансмиссии. Данный механизм реализуется через усиление дофаминергической нейротрансмиссии без влияния на MAO и является дозозависимым.

Сведения об авторах статьи:

Мифтахова Альбина Флюровна – аспирант кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: albmifflu@gmail.com.

Никитина Ирина Леонидовна – д.м.н., профессор кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: irennixleo@gmail.com.

Габидуллин Ришат Анварович – к.м.н., биостатистик ЗАО «БИОКАД». Адрес: 198515, г. Санкт-Петербург, п. Стрельна, ул. Связи, д. 34. E-mail: gabidullin@biocad.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Тиетансодержащие гетероциклы – новый класс антидепрессивных веществ / Алехин Е.К. [и др.] // Вестник Башкирского государственного медицинского университета. – 2012. – № 2. – С. 332-341.
2. Синтез новых производных 2-[3-БРОМ-1-(1,1-диоксотетан-3-ил)-1,2,4-триазолил-5-тио]уксусной кислоты с антидепрессивной активностью / Клен Е.Э. [и др.] // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2017. – № 12 (20). – С. 4-9.
3. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств / под ред. А.Н. Миронова. – Ч. I. – М.: Изд-во Гриф и К, 2013. – 944 с.
4. Решение Совета евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 №81 «Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики евразийского экономического союза в сфере обращения лекарственных средств // 2016. URL: <https://www.alt.a.ru/tamdoc/16sr0081/> (дата обращения 17.04.21)
5. Сидоренко А.Г. Влияние этилового эфира и амида 2-оксоиндолин-3-глиоксиловой кислоты на эффекты апоморфина у крыс / А.Г. Сидоренко, Р.В. Луценко. – 2016. – №3. – С. 123-127.
6. Синтез и биологическая активность 5-замещенных 3-бром-1-(тиетанил-3)-1,2,4-триазолов / Ф.А. Халиуллин [и др.] // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. – 2010. – №7. – С.42-46.
7. Синтез и антидепрессивная активность 8-аминозамещенных 1-бутил-3-метилксантинов, содержащих тиетановый цикл / Ю.В. Шабалина [и др.] // Химико-фармацевтический журнал. – 2019. – №11 (53). – С. 21-24.
8. Selective noradrenaline reuptake inhibition enhances serotonergic neuronal activity and transmitter release in the rat forebrain / Arborelius L. [et al.] // Journal of Neural Transmission. 2004. - № 2 (111). - P. 127–139.
9. Head-twitch response induced by ergometrine in mice: Behavioural evidence for direct stimulation of central 5-hydroxytryptamine receptors by ergometrine / Balsara J. J. [et al.] // Psychopharmacology. - 2004 - № 3 (88).
10. Depressive disorders: Treatment failures and poor prognosis over the last 50 years / Blackburn T. P. // Pharmacology Research & Perspectives. - 2019 - № 3 (7) - С. 472.
11. Effects of 5-HT_{2A} and 5-HT_{2C} receptor antagonists on acute and chronic dyskinetic effects induced by haloperidol in rats / Creed-Carson M. [et al.] // Behavioural Brain Research. - 2011. - № 2 (219). - P. 273–279.
12. Health Quality Ontario Psychotherapy for Major Depressive Disorder and Generalized Anxiety Disorder: A Health Technology Assessment // Ontario Health Technology Assessment Series. 2017. - № 15 (17). - P. 1–167.
13. Synthesis and antidepressant activity of 2-bromo-1-(thietan-3-yl)imidazole-4, 5-dicarboxylic acid derivatives / Khaliullin F. [et al.] // International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences - 2017. - № 8 (9). - P. 154.
14. Role of substantia nigra pars reticulata neurons in the expression of neuroleptic-induced catalepsy / Morelli M. [et al.] // Brain Research. 198.1 - № 2 (217). - P. 375–379.
15. Somato-Dendritic Regulation of Raphe Serotonin Neurons; A Key to Antidepressant action / Quentin E. [et al.] // Frontiers in Neuroscience. - 2018. - №12. - P. 982.
16. R Core Team R: A Language and Environment for Statistical Computing / R Core Team, Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing, 2019.
17. Regulation of dopamine neurotransmission from serotonergic neurons by ectopic expression of the dopamine D₂ autoreceptor blocks levodopa-induced dyskinesia / Sellnow R. C. [et al.] // Acta Neuropathologica Communications. - 2019. - № 1 (7) - P. 8.
18. Dopamine D₂ receptor supersensitivity in the hypothalamus of olfactory bulbectomized mice/Takahashi K.[et al.]//Brain Research - 2020. - №46.- P. 147.

REFERENCES

1. Tietansoderzhashchie geterotsikly - novyi klass antidepressivnykh veshchestv / Alekhin E.K. [i dr.] // Vestnik Bashkirskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta - 2012. - № 2. - P. 332–341.
2. Sintez novykh proizvodnykh 2-[3-BROM-1-(1,1-dioksotietan-3-il)-1,2,4-triazolil-5-tio]uksusnoi kisloty s antidepressivnoi aktivnost'yu / Klen E.E. [i dr.] // Voprosy biologicheskoi, meditsinskoi i farmatsevticheskoi khimii - 2017. - № 12 (20). - P. 4–9.
3. Rukovodstvo po provedeniyu doklinicheskikh issledovaniy lekarstvennykh sredstv. / Pod red. A.N. Mironova, chast' pervaya. - Moskva: Izd-vo Grif i K, 2013. - 944 p.
4. Reshenie №81 Soveta evraziiskoi ekonomicheskoi komissii Pravila nadlezhashchei laboratornoi praktiki Evraziiskogo ekonomicheskogo soyuza v sfere obrashcheniya lekarstvennykh sredstv // 2016.
5. Sidorenko A.G., Vliyanie etilovogo efira i amida 2-oksoindolin-3-glioksi-lovoy kisloty na efekty apomorfina u krys / Sidorenko A.G., Lutsenko R.V. - 2016. - №3. - P. 123–127.

6. Sintez i biologicheskaya aktivnost' 5-zameshchennykh 3-brom-1-(tietanil-3)-1,2,4-triazolov / Khaliullin F.A. [i dr.] // Voprosy biologicheskoi, meditsinskoi i farmatsevticheskoi khimii - 2010. - № 7. - P.42-46.
7. Synthesis and antidepressant activity of 8-amino-substituted-1-butyl-3-methylxanthines containing thietane ring / Shabalina Yu. V. [et al.] // Pharmaceutical Chemistry Journal.-2019.-No.11(53).-P.21-24.
8. Selective noradrenaline reuptake inhibition enhances serotonergic neuronal activity and transmitter release in the rat forebrain / Arborelius L.[et al.]//Journal of Neural Transmission. 2004.- No 2 (111) - P 127-139.
9. Head-twitch response induced by ergometrine in mice: Behavioural evidence for direct stimulation of central 5-hydroxytryptamine receptors by ergometrine / Balsara J. J. [et al.] // Psychopharmacology. - 2004 - No 3 (88).
10. Depressive disorders: Treatment failures and poor prognosis over the last 50 years / Blackburn T. P. // Pharmacology Research & Perspectives. - 2019 - No 3(7) - P. 472.
11. Effects of 5-HT_{2A} and 5-HT_{2C} receptor antagonists on acute and chronic dyskinetic effects induced by haloperidol in rats / Creed-Carson M. [et al.] // Behavioural Brain Research. - 2011.- No 2(219). - P. 273-279.
12. Health Quality Ontario Psychotherapy for Major Depressive Disorder and Generalized Anxiety Disorder: A Health Technology Assessment //Ontario Health Technology Assessment Series. 2017. - No 15 (17). - P. 1-167.
13. Synthesis and antidepressant activity of 2-bromo-1-(thietan-3-yl) imidazole-4, 5-dicarboxylic acid derivatives / Khaliullin F.[et al.]. // International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences - 2017. - No 8 (9). - P. 154.
14. Role of substantia nigra pars reticulata neurons in the expression of neuroleptic-induced catalepsy / Morelli M [et al.]. // Brain Research. 198.1 - No 2 (217). - P. 375-379.
15. Somato-Dendritic Regulation of Raphe Serotonin Neurons; A Key to Antidepressant Action / Quentin E.[et al.] // Frontiers in Neuroscience. - 2018. - No 12. - P. 982.
16. R Core Team R: A Language and Environment for Statistical Computing / R Core Team, Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing, 2019.
17. Regulation of dopamine neurotransmission from serotonergic neurons by ectopic expression of the dopamine D₂ autoreceptor blocks levodopa-induced dyskinesia / Sellnow R. C.[et al.] // Acta Neuropathologica Communications. - 2019. -No 1(7) - P. 8.
18. Dopamine D₂ receptor supersensitivity in the hypothalamus of olfactory bulbectomized mice / Takahashi K.[et al.] // Brain Research. - 2020. - N46. - P. 147.

УДК 611.44.013

© Н.И. Муртазина, Е.Д. Луцай, С.В. Ершова, 2021

Н.И. Муртазина, Е.Д. Луцай, С.В. Ершова
**МАКРОМИКРОСКОПИЧЕСКАЯ АНАТОМИЯ
 И МИКРОТОПОГРАФИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ЧЕЛОВЕКА
 В ПРОМЕЖУТОЧНОМ ПЛОДНОМ ПЕРИОДЕ ОНТОГЕНЕЗА**
*ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет»
 Минздрава России, г. Оренбург*

Цель: описать макромикроскопическую анатомию и микротопографию щитовидной железы в промежуточном плодном периоде онтогенеза человека.

Материал и методы. Исследование выполнено на 35 органокомплексах шеи плодов обоего пола с 19-ой по 22-ую неделю развития.

Результаты. По данным проведенного исследования кпереди от щитовидной железы в области правой и левой долей располагается рыхлая соединительная ткань небольшой толщины. Значение толщины соединительной ткани между задней поверхностью долей и пищеводом имеет билатеральные различия, что связано с отклонением шейной части пищевода влево. Правая и левая доли щитовидной железы находятся примерно на равном удалении от тела шейного позвонка $2,32 \pm 0,29$ мм и $2,27 \pm 0,31$ мм соответственно. Толщина капсулы щитовидной железы в области перешейка наибольшая – $40,10 (25,10-50,00)$ мкм. В изученном периоде онтогенеза имеется закономерность распределения фолликулов в паренхиме щитовидной железы, более крупные располагаются по периферии, мелкие – в центре долей, перешейка.

Выводы. Проведенное исследование позволило получить новые данные о макро- и микроскопическом строении щитовидной железы в промежуточном плодном периоде онтогенеза.

Ключевые слова: щитовидная железа, плод, онтогенез, промежуточный плодный период.

N.I. Murtazina, E.D. Lutsai, S.V. Ershova
**MACROMICROSCOPIC ANATOMY AND MICROTOPOGRAPHY
 OF HUMAN THYROID GLAND IN THE INTERMEDIATE FETAL PERIOD
 OF ONTOGENESIS**

The aim: to describe the macromicroscopic anatomy and microtopography of a thyroid gland in the interim fetal period of ontogenesis.

Material and methods: the research material includes 35 organocomplexes of fetal necks of both sexes from 19th to 22nd weeks of fetal development.

Results. According to the study anteriorly from the thyroid gland there is loose connective tissue, which is thickest in the area of the right and left lobes. The thickness of connective tissue of the posterior surface of the lobes and the esophagus is bilaterally different, due to the deviation of the cervical part of the esophagus to the left. The right and the left lobes of the thyroid gland are approximately equidistant from the body of the cervical vertebra – $2,32 \pm 0,29$ mm and $2,27 \pm 0,31$ mm, respectively. The thyroid capsule is thickest in the isthmus area and equals $40,10 (25,10-40,00)$ mcm. In the abovementioned period of ontogenesis there is a pattern of follicle distribution in the thyroid parenchyma: the larger ones are located peripherally, the smaller ones are concentrated in the center of the lobes and the isthmus.

Conclusion. The study allowed us to obtain new data on the macro- and microscopic structure of the thyroid gland in the intermediate fetal period of ontogenesis.

Key words: thyroid gland, fetus, ontogenesis, interim fetal period.

Щитовидная железа играет главную роль в процессах внутриутробного развития, определяет рост и дифференцировку органов и систем плода, регулирует метаболические процессы организма. При этом известно, что врожденная тиреоидная патология, чаще сопровождающаяся гипотиреозом, является причиной умственной отсталости, задержки психомоторного развития, способствует увеличению частоты врожденных пороков развития, причиной перинатальной и младенческой смертности [4]. Актуальность изучения вопросов макромикроскопической анатомии и микротопографии щитовидной железы связана, во-первых, с развитием современной микрохирургической техники оперативных вмешательств, во-вторых, с топографо-анатомическими особенностями органов и структур шеи в детском возрасте, в-третьих, с тем, что новые сведения позволят расширить представления по возрастной анатомии щитовидной железы [2,3].

Цель исследования: описать макромикроскопическую анатомию и микротопографию щитовидной железы в промежуточном плодном периоде онтогенеза человека.

Материал и методы

Объектом исследования послужили 35 органокомплексов шеи плодов с 19-й по 22-ую неделю гестации, составляющих коллекцию кафедры анатомии человека ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России. Коллекция была создана в период 2007-2012 гг. в результате прерывания нормально протекающей беременности у здоровых женщин по социальным показаниям в соответствии с действовавшим на момент набора материала постановлением Правительства Российской Федерации №485 от 11.08.2003 г. «О перечне социальных показаний для искусственного прерывания беременности». В исследовании был использован ряд морфологических методик: метод распилов по Н.И. Пирогову, описанный в модификации и гистотопографический метод. Для описания макромикроскопической анатомии и микротопографии щитовидной железы использовали горизонтальные гистотопограммы на уровне перешейка. Морфометрию выполняли с применением лабораторного, тринокулярного, стереоскопического микроскопа MicroOptix MX 1150 (окуляр широкопольный 10×/22мм; об. 1, 2, 3). Статистическая обработка данных проводилась с использованием программного обеспечения «Microsoft Word Excel». Для описания количественных данных изначально анализировался характер распределения. Если он был приближен к нормальному распределению, центральная тенденция характеризова-

лась при помощи медианы, а вариабельность – при помощи стандартного отклонения. Если распределение отличалось от нормального, описание проводилось при помощи медианы и квартилей. В данной работе представлено в форматах «M±SD» и «Me (Q25-Q75)» соответственно. Близость фактического распределения к теоретическому нормальному определялась при помощи критерия Шапиро–Уилка [1].

Исследование было одобрено локально этическим комитетом ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России (№ 210 от 12.10.2018 г.) в рамках поискового исследования зарегистрированного № АААА-А18-118120490096-5 от 04.12.2018 г.

Результаты и обсуждение

В пренатальном периоде онтогенеза человека к передней поверхности правой и левой долей щитовидной железы прилежит парная грудино-щитовидная мышца, к перешейку участки щитоподъязычных мышц. Между щитовидной железой и окружающими ее структурами располагается прослойка рыхлой соединительной ткани с артериальными и венозными сосудами. Большое скопление венозных сосудов располагается в области перешейка, они входят в состав непарного венозного сплетения щитовидной железы (рис. 1). Толщина рыхлой соединительной ткани имеет различную степень выраженности. Так, ее толщина в области перешейка составляет 82,00 (50,00-105,00) мкм, то в области правой доли – 168,70±41,00 мкм, в области левой доли – 160,00±31,00 мкм. В месте прилегания щитовидной железы к хрящам трахеи волокна соединительной ткани отсутствуют.

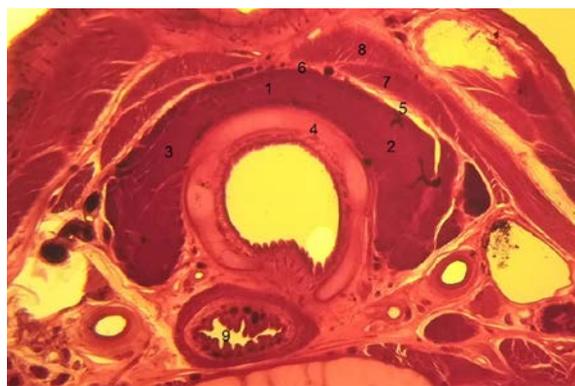


Рис. 1. Внеорганный микротопография щитовидной железы на уровне перешейка. Окраска гематоксилином и еозинном. Фото под микроскопом MicroOptix MX 1150, ок.10×/22мм., об.1. Протокол № 64, плод 21 нед., жен.: 1 – перешеек; 2 – правая доля; 3 – левая доля; 4 – хрящ трахеи; 5 – рыхлая соединительная ткань; 6 – непарное венозное сплетение щитовидной железы; 7 – грудино-щитовидная мышца; 8 – щито-подъязычная мышца; 9 – пищевод

У плода кзади от долей щитовидной железы располагается шейная часть пищевода. Пищевод отделен от щитовидной железы

прослойкой соединительной ткани. Ее толщина между щитовидной железой и пищеводом справа составила 1,23 (0,60-1,81) мм, слева – 0,70 (0,50-0,75) мм.

В исследовании определяли топографо-анатомические взаимоотношения долей щитовидной железы с элементами сосудисто-нервного пучка шеи. Расстояние от щитовидной железы до общей сонной артерии справа составляет $0,41 \pm 0,15$ мм, слева – $0,52 \pm 0,15$ мм при диапазоне колебаний от 0,23 мм до 0,79 мм. Расстояние от правой доли до внутренней яремной вены составляет 0,51 (0,49-0,67) мм. Расстояние от левой доли до внутренней яремной вены – 0,57 (0,55-0,69) мм. Топография блуждающего нерва с элементами сосудисто-нервного пучка характеризуется вариабельностью, он располагается в борозде между общей сонной артерией и внутренней яремной веной либо сзади, либо спереди, или сзади них на некотором удалении. Расстояние от блуждающего нерва до правой доли составляет 1,20 (0,87-1,32) мм, до левой доли – $1,39 \pm 0,33$ мм при диапазоне колебаний от 0,39 мм до 1,85 мм.

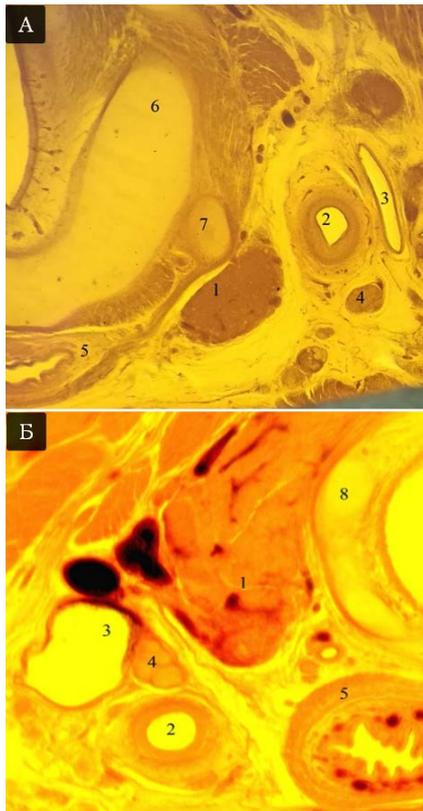


Рис.2. Синтопия щитовидной железы с сосудисто-нервным пучком шеи. Окраска гематоксилином и эозином. Фото под микроскопом MicroOptix MX 1150, ок.10×/22мм., об.1. А – на уровне верхнего полюса правой доли, препарат № 38, жен., 19 нед. Б – на уровне перешейка, препарат № 44, муж., 20,5 нед. 1 – щитовидная железа; 2 – общая сонная артерия; 3 – внутренняя яремная вена; 4 – блуждающий нерв; 5 – пищевод; 6 – перстневидный хрящ; 7 – нижний рог щитовидного хряща; 8 – хрящ трахеи

Определяли расстояние от щитовидной железы до тела шейного позвонка. Значение

этого параметра справа составляет $2,32 \pm 0,29$ мм, слева – $2,27 \pm 0,31$ мм при вариативном диапазоне от 1,56 до 3,12 мм. Расстояние от перешейка до тела шейного позвонка – 6,18 (6,00-6,34) мм.

В промежуточном плодном периоде щитовидная железа покрыта фиброзной капсулой. Толщина капсулы в области перешейка составляет 40,10 (25,00-50,10) мкм, в области правой доли – 15,00 (12,00-20,10) мкм, в области левой доли – 20,10 (12,10-40,00) мкм. Значение толщины собственной капсулы в области медиальной поверхности щитовидной железы – 14,10 (10,50-30,10) мкм.

От фиброзной капсулы в толщу щитовидной железы отходят соединительнотканые перегородки, которые имеют извитой ход, их толщина постепенно уменьшается от капсулы щитовидной железы по направлению к центру долей, перешейка. Наиболее толстые перегородки располагаются у медиальной поверхности щитовидной железы. Толщина соединительно-тканых перегородок находится в диапазоне от 20 мкм до 70 мкм. Более толстые соединительнотканые тяжи содержат артериальные и венозные сосуды.

Щитовидная железа к началу исследуемого периода имеет фолликулярное строение. Фолликулы по периферии имеют овальную форму, заполнены коллоидом, окрашивающимся гематоксилином и эозином в розовый цвет. В центре щитовидной железы фолликулы имеют округлую форму. Диаметр фолликулов, располагающихся по периферии правой доли, составляет $120,30 \pm 36,74$ мкм, в центре доли – 37,00 (25,07-50,10) мкм. Диаметр фолликулов левой доли по периферии составляет $100,50 \pm 51,48$ мкм, в центре доли – 25,05 (10,10-35,08) мкм. Диаметр фолликулов по периферии перешейка – $94,80 \pm 29,43$ мкм, в центре – 25,05 (20,00-25,07) мкм. Это согласуется с данными И.А. Черенкова, В.А. Глуновой, В.Я. Глумова (2007), Л.А. Удочкиной (2002) о том, что мелкие фолликулы располагаются в центральных отделах щитовидной железы, по периферии находятся крупные фолликулы. Минимальные и максимальные размеры фолликулов в промежуточном плодном периоде составляют 10-170 мкм.

Выводы

Таким образом, у плодов в возрасте 19-22 недель синтопически наиболее близко к левой доле щитовидной железы располагается пищевод, значение составило 0,70 (0,50-0,75) мм. Прослеживается закономерность в распределении фолликулов щитовидной железе – более крупные фолликулы располагаются по периферии, более мелкие в центре органа.

Сведения об авторах статьи:

Муртазина Нурия Ильясовна – ассистент кафедры оториноларингологии ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России. Адрес: 460000, г. Оренбург, ул. Советская, 6. E-mail: N.I.Murtazina@mail.ru.

Луцай Елена Дмитриевна – д.м.н., профессор, директор ИПО ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России. Адрес: 460000, г. Оренбург, ул. Советская, 6. E-mail: elut@list.ru.

Ершова Софья Вадимовна – студентка 4 курса ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России. Адрес: 460000, г. Оренбург, ул. Советская, 6. E-mail: ershova.sofia2010@yandex.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Боев В.М., Боршук Е.Л., Екимов А.К., Бегун Д.Н. Руководство по обеспечению решения медико-биологических задач с применением программы Statistica 10.0. –Оренбург: ОАО «ИПК «Южный Урал», 2014.– 208 с.
2. Муртазина, Н.И. Некоторые особенности макромикроанатомии щитовидной железы человека в промежуточном плодном периоде онтогенеза / Н.И. Муртазина, Е.Д. Луцай // Оперативная хирургия и клиническая анатомия (Пироговский научный журнал). – 2019. – Т.3, Вып.2. – С. 76-77.
3. Новые данные по синтопии щитовидной железы / А. В. Черных [и др.] // Научно-медицинский вестник центрального Черноземья. – 2013. – № 52. – С. 121-127.
4. Распространенность и морфофункциональные особенности патологии щитовидной железы у жителей йододефицитного региона / А.В. Пищугина [и др.] // Вестник Тверского государственного университета. – 2014. – № 1. – С. 57-64.
5. Структурно-функциональная характеристика щитовидной железы у мертворожденных и детей первого года жизни / В.Л. Коваленко, И.А. Пастернак, В.Я. Глумов // Морфологические ведомости. – 2007. – № 3-4. – С.32-36.
6. Удочкина, Л.А. Структурные преобразования фолликулов щитовидной железы в пренатальном периоде онтогенеза человека / Л.А. Удочкина // Морфология. – 2002. – №2-3. – С.159.

REFERENCES

1. Boev V.M., Borshchuk E.L., Ekimov A.K., Begun D.N. Rukovodstvo po obespecheniyu resheniya mediko-biologicheskikh zadach s primeneniem programmy Statistica 10.0. Orenburg: OAO «IPK «YUzhnyj Ural», 2014 – 208 s.
2. Murtazina, N.I. Nekotorye osobennosti makromikroanatomii shchitovidnoj zhelezy cheloveka v promezhutochnom plodnom periode ontogeneza / N.I. Murtazina, E.D. Lucaj // Operativnaya hirurgiya i klinicheskaya anatomiya (Pirogovskij nauchnyj zhurnal). 2019;3(2):76-77. (in Russ).
3. Novye dannye po sintopii shchitovidnoj zhelezy / A.V. Chernyh [i dr.] // Nauchno-medicinskij vestnik central'nogo Chernozem'ya.2013; (52):121-127. (in Russ).
4. Rasprostranennost' i morfofunktsional'nye osobennosti patologii shchitovidnoj zhelezy u zhitelej jododeficitnogo regiona / A.V. Pishchugina [i dr.] // Vestnik Tverskogo Gosudarstvennogo universiteta. 2014;(1):57-64. (in Russ).
5. Strukturno-funksional'naya kharakteristika shchitovidnoj zhelezy u mertvorozhdennykh i detey pervogo goda zhizni / V.L. Kovalenko, I.A. Pasternak, V.YA. Glumov // Morfologicheskiye vedomosti. 2007;(3-4):32-36. (in Russ).
6. Udochkina, L.A. Strukturnyye preobrazovaniya follikulov shchitovidnoj zhelezy v prenatal'nom periode ontogeneza cheloveka / L.A. Udochkina // Morfologiya. 2002; (2-3): 159. (in Russ).

ПРАКТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ РАБОТЫ СИСТЕМЫ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ В УСЛОВИЯХ ПАНДЕМИИ COVID-19

УДК 578.834.1:616-08
© Коллектив авторов, 2021

Д.А. Валишин¹, Р.Т. Мурзабаева¹, Р.Р. Галимов²,
А.Т. Галиева², Р.А. Галиева², Л.Р. Шайхуллина¹,
А.Н. Бурганова¹, Р.З. Гумерова², Л.Д. Шарифуллина², О.А. Асадуллина²
**ОСНОВНЫЕ КРИТЕРИИ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ТАКТИКИ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ
С НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ COVID-19**

¹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Уфа

²ГБУЗ РБ «Республиканская клиническая инфекционная больница», г. Уфа

Цель работы – представить основные критерии для определения тактики ведения пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19.

Материал и методы. Изложены результаты клинико-лабораторного обследования и данные по комплексной терапии 52 пациентов со среднетяжелой и тяжелой формами новой коронавирусной инфекции.

Результаты. Нами изучены основные клинико-лабораторные проявления COVID-19 (кашель сухой, одышка, снижение SpO₂, повышение уровня С-реактивного белка, D-димера, объема поражения легочной ткани (КТ 1-4)) в динамике болезни и обосновано их значение в качестве критериев оценки степени тяжести, стадии новой коронавирусной инфекции и выраженности синдрома гипервоспаления. Дана оценка переносимости и эффективности основных компонентов комплексной терапии у исследуемых пациентов с новой коронавирусной инфекцией и подтверждена ведущая прогностическая роль патогенетически обоснованной иммуносупрессивной и антикоагулянтной терапии.

Выводы. Выраженность клинико-лабораторных симптомов COVID-19 зависит от тяжести течения болезни. В комплексной терапии пациентов с новой коронавирусной инфекцией решающее значение имеет упреждающая противовоспалительная и антикоагулянтная терапия.

Ключевые слова: COVID-19, стадии болезни, степень тяжести, компоненты терапии.

D.A. Valishin, R.T. Murzabayeva, R.R. Galimov,

A.T. Galieva, R.A. Galieva, L.R. Shaykhullina,

A.N. Burganova, R.Z. Gumerova, L.D. Sharifullina, O.A. Asadullina

**THE MAIN CRITERIA FOR DETERMINING THE TACTICS OF MANAGEMENT
OF PATIENTS WITH NOVEL CORONAVIRUS INFECTION COVID-19**

The aim of the work is to present the main criteria for determining the management tactics of patients with a new coronavirus infection COVID-19.

Material and methods. The results of clinical and laboratory examination and data on complex therapy of 52 patients with moderate and severe forms of new coronavirus infection are presented.

Results. We have studied the main clinical and laboratory manifestations of COVID-19 (dry cough, shortness of breath, decrease in SpO₂, increase in the level of CRP, D-dimer, and volume of lung tissue damage (CT 1-4)) in the dynamics of the disease and justified their significance as criteria for assessing the severity, stage of a new coronavirus infection, and severity of hyperinflammation syndrome. The tolerability and effectiveness of the main components of complex therapy in the studied patients with a new coronavirus infection were evaluated and the leading prognostic role of pathogenetically based immunosuppressive and anticoagulant therapy was confirmed.

Conclusions. The severity of clinical and laboratory symptoms of COVID-19 depends on the severity of the disease. Proactive anti-inflammatory and anticoagulant therapy is crucial in the complex treatment of patients with a new coronavirus infection.

Key words: COVID-19, stages of the disease, severity, components of therapy.

С декабря 2019 по март 2020 гг. распространилась новая коронавирусная инфекция (нКВИ), вызванная SARS-CoV-2, на территории Китайской Народной Республики с эпицентром в провинции Хубэй, которая с конца марта этого же года переросла в пандемию. И человечество пережило первую волну заболеваемости COVID-19 в зимне-весенний период. В настоящее время продолжается ее вторая волна, наступившая осенью 2020 года [2,10,15].

На фоне сложившейся крайне не благополучной эпидемиологической ситуации во всем мире продолжается углубленное изучение клинико-патогенетических, эпидемиологиче-

ских аспектов COVID-19 и оценка эффективности рекомендуемых для диагностики заболевания и терапии этиотропных и патогенетических лекарственных и профилактических средств. В действующих временных методических рекомендациях «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции COVID-19» (9-я версия, 26.10.2020), утвержденных Минздравом России, даны усовершенствованные критерии оценки степени тяжести заболевания и разработаны патогенетически обоснованные подходы к тактике ведения пациентов с нКВИ. Критерии и подходы базируются на опубликованных материалах специалистов

ВОЗ, китайского, американского и европейского центров по контролю за заболеваемостью, анализе отечественных научных публикаций и результатах оценки эффективности основных компонентов проводимой терапии [2,10,15].

Наиболее распространенным клиническим проявлением нКВИ является двусторонняя пневмония (вирусное диффузное альвеолярное повреждение с микроангиопатией). У 3-4% пациентов развивается острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС). У части больных в стадии прогрессирования заболевания поражаются другие органы и системы (центральная нервная система, миокард, почки, печень, желудочно-кишечный тракт, эндокринная и иммунная системы) с развитием полиорганной недостаточности (ПОН) [2,4,8,15].

COVID-19 является циклически протекающим заболеванием. В течении инфекции выделяют 3 стадии: ранняя инфекция (фаза виремии) до 8-12 дней болезни, легочная инфекция (фаза пневмонии) с 12 по 20-25 дни, прогрессирование (гипервоспаление) или выздоровление [2,9,12,13].

При нКВИ чрезвычайно важным является правильное определение стадии и степени тяжести заболевания. Именно эти факторы обосновывают адекватную тактику ведения пациента в конкретной ситуации [1,2]. В то же время экспертиза качества оказания медицинской помощи пациентам с COVID-19 в госпиталях свидетельствует о недостаточной ориентации врачей в характере течения болезни и патогенетически обоснованном подходе к основным компонентам терапии.

Цель работы – представить основные критерии для определения тактики ведения пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19.

Материал и методы

В данной работе изложены результаты клинико-лабораторной характеристики и

оценки комплексной терапии 52 больных со среднетяжелой (31) и тяжелой (21) формами заболевания, находившихся на стационарном лечении в Республиканской клинической инфекционной больнице (РКИБ) г. Уфы.

Диагноз нКВИ устанавливался на основании клинико-эпидемиологических и лабораторных данных. У всех больных диагноз подтвержден генно-молекулярным методом (ПЦР) путем обнаружения РНК-SARS-CoV-2 в мазках из носо- и ротоглотки. Наличие двусторонней полисегментарной пневмонии при COVID-19 выявлено на компьютерной томографии (КТ) легких. При тяжелом течении заболевания данное исследование проводилось повторно для оценки характера и объема поражения легких в динамике болезни. В отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) были переведены 6 пациентов с развитием ОРДС средней тяжести. Всем пациентам была назначена электрокардиография (ЭКГ).

В перечень исследований входили: подсчет клеток крови на гематологическом анализаторе Medonic CA-530 фирмы Boule Medical A.B. (Швеция), определение биохимических показателей в сыворотке крови (билирубин, его фракции, АЛТ, АСТ, СРБ) на анализаторе Sapphire 400 фирмы Hirose Electronic System (Япония). Определялись параметры плазменного гемостаза на анализаторе АСКa-02 Астра с применением тест-наборов реактивов фирмы Технология-Стандарт (Россия); определение уровня D-димера методом микролатексной агглютинации с использованием тест-систем фирмы Ренам (Россия). Статистическую обработку данных осуществляли с использованием программных пакетов «Statistica 7,0».

Возраст обследованных пациентов колебался от 18 до 80 лет, среди них 31 человек женского и 21 – мужского пола (табл.1). Большая часть больных была представлена лицами трудоспособного возраста.

Таблица 1

Распределение исследуемых больных с COVID-19 по возрасту и полу					
Пол		Возраст			
мужской	женский	18-30 лет	31-40 лет	41-50 лет	51-80 лет
21	31	6	12	16	18
40,4%	59,6%	11,5%	23,1%	30,8%	34,6%

Результаты и обсуждение

Следует отметить, что для врача чрезвычайно важен правильный подбор тактики ведения пациента с нКВИ на основании определения степени тяжести течения и стадии заболевания. Клинические симптомы болезни различной степени тяжести представлены в табл. 2.

У больных со среднетяжелой формой COVID-19 симптомы интоксикации проявлялись в виде лихорадки до 38-38,5°C и слабости, в половине случаев с развитием пневмонии с симптомами ДН – в виде одышки и заложенности в груди. Практически у всех обследованных наблюдались ломота в теле (90,3%), головная боль (87,1%), преимущественно сухой, продолжительный кашель (100%).

Таблица 2

Симптомы	Средней тяжести COVID-19 n=31	Тяжелая форма болезни n=21	Всего n=52
Лихорадка	31 (100%)	21 (100%)	52 (100%)
Слабость	31 (100)	21 (100%)	52 (100%)
Ломота в теле	28 (90,3%)	21 (100%)	49 (94,2%)
Головная боль	27 (87,1%)	21 (100%)	48 (92,3%)
Кашель	31 (100%)	21(100%)	52 (100%)
Одышка	15 (48,4%)	21 (100%)	36 (69,2%)
Чувство стеснения в груди	14 (45,1%)	21 (100%)	35 (67,3%)
Заложенность носа	13 (41,9%)	12 (57,1%)	25 (48,1%)
Жидкий стул	-	2 (9,5%)	2 (3,8%)

При тяжелой форме нКВИ у пациентов отмечались лихорадка, слабость, ломота в теле, кашель, одышка, чувство стеснения в груди, головная боль – у 20 (95,2%). Жидкий стул выявлен у 2 (9,5%) пациентов. При этом лихорадка была продолжительной с колебаниями от 7 до 12 дней (в среднем $7,5 \pm 0,6$ дня) и высокой, достигала гиперпиретических цифр ($39,0-39,5^\circ\text{C}$). С 5-6-го дней болезни появлялись симптомы

дыхательной недостаточности, наиболее тяжелая одышка отмечалась к 8-9-му дню (в среднем $8,4 \pm 0,9$ дня) от начала COVID-19 [9,10].

Среди лабораторных критериев при оценке тяжести течения нКВИ наиболее доступными и достаточно информативными оказались С-реактивный белок (СРБ), D-димер, лактатдегидрогеназа (ЛДГ), тропонины, абсолютное число лимфоцитов (табл. 3).

Таблица 3

Показатели (M \pm m)	Среднетяжелая форма n= 31		Тяжелая форма n=21	
	1-я стадия	2-я стадия	1-я стадия	2-я стадия
Лейкоциты, $\times 10^9$	$5,1 \pm 0,9$	$7,8 \pm 0,6$	$3,4 \pm 0,3$	$11,5 \pm 0,5^{**}$
Лимфоциты, %	$23,9 \pm 3,3$	$20,8 \pm 1,9$	$19,2 \pm 1,3$	$12,7 \pm 1,2^{**}$
Фибриноген, г/л	$3,6 \pm 0,4$	$2,9 \pm 0,4$	$4,5 \pm 0,5$	$5,3 \pm 0,5^{**}$
D-димер, нг/мл	$640 \pm 45,4$	$780 \pm 61,4$	$840 \pm 76,5$	$1580 \pm 114,5^{**}$
СРБ, мг/л	$12,6 \pm 0,8$	$25,3 \pm 1,9$	$27,5 \pm 1,7^{**}$	$87,6 \pm 7,3^{**}$
ЛДГ, до 450 Ед/л	$590 \pm 5,4$	$920 \pm 0,7$	$820 \pm 7,2^{**}$	$1360 \pm 11,4^{**}$
АСТ, Ед/л	$43,6 \pm 2,4$	$46,7 \pm 3,2$	$78,7 \pm 5,2^{**}$	$88,7 \pm 6,4^{**}$
Креатинин, мкм/л	$84,6 \pm 5,2$	$91,6 \pm 6,3$	$109,5 \pm 7,7^*$	$168,4 \pm 7,8^{**}$
Тропонины в крови	-	-	-	выявлены
Объем поражения легких по КТ (степень поражения)	КТ-2	КТ-2	КТ-2-3	КТ-3-4
SpO ₂ %	<95%	<93%	<90% (НИВЛ)	<90%, ИВЛ

Примечание. P – достоверность различий между сравниваемыми группами. * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$.

У пациентов со средней степенью тяжести COVID-19 в гемограмме отмечалось нормальное число лейкоцитов, при этом при поступлении на уровне нижней, а в разгар болезни – на уровне верхней границы нормы. С самого начала тяжелой формы болезни определялись лейкопения и лимфопения, к стадии развития вирусного пневмонита – умеренный, в двух случаях высокий (23 и 31×10^9) лейкоцитоз. У исследуемых больных количество тромбоцитов уменьшалось умеренно, только при тяжелом течении COVID-19 к завершению стадии пневмонита у 6 пациентов, переведенных в ОРИТ, выявлена отчетливая тромбоцитопения ($117,6 \pm 8,7 \times 10^9$). Следует отметить, что статистически значимое нарастание уровня D-димера и фибриногена является значимыми клиническими маркерами, отражающими степень тяжести течения заболевания [2,9].

Доступным лабораторным маркером активности воспалительного процесса в легких является С-реактивный белок (СРБ). У исследуемых пациентов отмечалось повышение его

уровня при среднетяжелой форме в 2 и при тяжелом течении болезни в 3,5 раза выше нормы. Как видно из табл. 3, динамика показателей СРБ сопоставима с нарастанием объема поражения легочной ткани, что является основанием для начала упреждающей противовоспалительной терапии [2,5,12].

У пациентов с тяжелым течением нКВИ позднее 8-го дня болезни (2-я стадия) отмечались признаки повреждения миокарда (выявление тропонинов в крови качественным методом), почечной (азотемия, олигоурия, в дальнейшем в 3-х случаях полиурия) и печеночной дисфункции (гиперферментемия) [1,2,3,9]. Таким образом, используемые на практике клинико-лабораторные маркеры отражают степень тяжести течения COVID-19, выраженность ОДН, полиорганных проявлений и позволяют определить адекватную тактику ведения пациента в каждой конкретной стадии развития болезни.

Следует отметить, что у пациентов с адекватным иммунным ответом без факторов риска действие вируса подавляется на первом

или втором этапе, при этом COVID-19 протекает в легкой или среднетяжелой формах без осложнений и с полным выздоровлением. Пациенты с иммунной дисфункцией (пожилой или старческий возраст, наличие коморбидных заболеваний) имеют высокий риск сбоя начальной фазы иммунного ответа, что является причиной тяжелого течения болезни и высокого риска смерти [2,5,9,11]. Поэтому лечение COVID-19 должно быть упреждающим, действенным в «терапевтическом окне» между первой и второй стадиями, до развития тяжелой ДН, полиорганных проявлений, обусловленных резким воспалительным и гиперкоагуляционным синдромами [11,12,14].

Пациентам с COVID-19 проводилась этиотропная, патогенетическая и симптоматическая терапия [2].

Поступившим до 5-го дня болезни больным (5 со среднетяжелой и 6 с тяжелой формой болезни) назначался фавипиравир (коронавир). Переносимость препарата в целом была удовлетворительной, серьезных нежелательных явлений не было. Частота клинического улучшения и элиминации вируса на 7-й день терапии у пациентов, получавших фавипиравир, была в 1,4 раза больше, чем в группе сравнения [2].

Больные (12 человек) со среднетяжелой формой COVID-19 пролечены гидроксихлорохином в низких дозах (уменьшена в 2 раза). Препарат назначался до 5-го дня болезни под контролем ЭКГ и величины QT на ЭКГ [3,6]. Учитывая данные литературы об усилении противовирусного эффекта гидроксихлорохина в комбинации с азитромицином, 8 пациентам назначали вышеназванные препараты, при этом доза азитромицина также снижена в 2 раза, и препарат применялся по 250 мг один раз в сутки перорально в течение 5 дней [2,7]. Переносимость «облегченных» схем терапии была удовлетворительной, случаев отмены препарата не было.

Пациентам (5 человек), поступившим в ОРИТ впервые 5-7 дней болезни с положительным результатом анализа на РНК SARS-CoV-2, применяли антиковидную, патогенредуцированную плазму в объеме 250 мл по 2 раза [2].

Учитывая ведущее значение в патогенезе нКВИ массивной неконтролируемой активации иммунной системы (синдром активации макрофагов), всем исследуемым пациентам проводилась упреждающая иммуносупрессивная терапия [2,11,12,14]. Препаратами выбора для этой цели признаны глюкокортикоиды (ГК), поскольку они угнетают все фазы воспаления и синтез широкого спектра провоспали-

тельных медиаторов, что препятствует развитию цитокинового шторма и ОРДС [2,12].

В настоящее время для терапии цитокинового шторма используются несколько схем ГК, начиная с достаточно больших доз, с постепенным снижением (3-5 дней) и переходом на поддерживающие дозы. Данные схемы продолжают использовать и после выписки из стационара: метипред в дозе 1 мг/кг в/в каждые 12 ч или по 120 мг/в/в каждые 8 ч, или дексаметазон в дозе 20 мг/сутки в вену. Всем исследуемым пациентам назначались ГК по рекомендуемым схемам с учетом степени тяжести, стадии COVID-19 и эффективности проводимой терапии (нормализация температуры тела, повышение SpO₂, уменьшение одышки, кашля, СРБ, D-димера). Препараты с осторожностью применяли у пациентов с сахарным диабетом, бактериальной инфекцией [2,3]. Для подавления активности цитокинов ИЛ-1 и ИЛ-6, обеспечивающих гипервоспаление и развитие критических форм COVID-19, использовались ингибиторы ИЛ-6 и ИЛ-1 (тоцилизумаб, сарилумаб, в вену, капельно) [2,8,12]. При среднетяжелой форме болезни по показаниям 10 пациентам назначался олоклизумаб однократно, подкожно. При этом у 7 больных эффект был хорошим, сопровождался стойким клиническим улучшением. Пяти пациентам тяжелой формой нКВИ в вену капельно вводился тоцилизумаб. Эффект, проявившийся уже спустя 12 часов, характеризовался снижением температуры и интоксикации, появлением аппетита, уменьшением одышки, увеличением SpO₂. На фоне антицитокиновой терапии бактериальные и грибковые суперинфекции не регистрировались.

Дисфункция эндотелия и выброс цитокинов определяют развитие ДВС-синдрома и микротромбов в капиллярах [1,2,13], которое характеризуется активацией системы свертывания крови – повышением концентрации D-димера, умеренным снижением количества тромбоцитов (ниже 150×10^9 /л) и повышением уровня фибриногена (табл. 3). Применение низкомолекулярных гепаринов (НМГ) и нефракционированного гепарина оказывает прямое и не прямое противовоспалительное действие, ликвидирует микротромбозы и нормализует микроциркуляцию в легких [2,3,11].

Всем пациентам назначалась антикоагулянтная терапия, при этом при средней степени тяжести использовали профилактические, а при тяжелой – лечебные дозы препаратов. Больным с метаболическим синдромом профилактическая доза гепаринов была увеличена на 50%.

Очень важно, что антибактериальная терапия (АБТ) при COVID-19 назначалась при наличии признаков присоединения бактериальной инфекции (повышение прокальцитонина более 0,5 нг/мл, лейкоцитоз более 10×10^9 /л, появление гнойной мокроты) с учетом тяжести состояния пациента, риска встречи с резистентными микроорганизмами, результатов микробиологической диагностики [2].

Из 52 исследуемых пациентов 41 пациент (20 со среднетяжелой и 21 с тяжелой формой болезни) получали АБТ (78,8%). Чаще назначались защищенные аминопенициллины, цефалоспорины 3-ей генерации парентерально в комбинации или с азитромицином, или респираторными фторхинолонами, чаще перорально. В условиях ОРИТ 2 пациентам на фоне клинической неэффективности и развития нозокомиальных осложнений использовались антибиотики резерва – цефепим/сульбактам, меропенем, цефтазидим/авибактам.

Важным компонентом комплексной терапии у пациентов с COVID-19 - насыщением гемоглобина кислородом (SpO_2) менее 92%, является стандартная оксигенотерапия (через назальные канюли можно с прон-позицией) до достижения 96-98%. При неэффективности обычной оксигенотерапии необходим переход на ВПО, она лучше обеспечивает оксигенацию и снижает риск заражения, или на инвазивную ИВЛ (НИВЛ) в сочетании с прон-позицией. В условиях ОРИТ при ОРДС средней и тяжелой степеней (PaO_2/FiO_2 менее 150 мм рт.ст. или SpO_2 менее 75% при дыхании

воздухом) показана интубация трахеи и инвазивная ИВЛ в сочетании с прон-позицией в течение 12-16 часов в сутки [2].

Из 31 больного со средней степенью тяжести нКВИ 20 получали стандартную оксигенотерапию (64,5%). Из 21 пациента с тяжелым течением болезни 15-ти проводилась ВПО, 6-ти больным в условиях ОРИТ НИВЛ в сочетании с прон-позицией с целью стабилизация состояния и улучшения оксигенации.

Пациенты выписались из стационара по мере клинического выздоровления при получении двух отрицательных результатов исследования мазков на РНК SARS-CoV-2, взятых с интервалом не менее одних суток. Летальные случаи среди рассмотренных пациентов с COVID-19 не регистрировались.

Заключение

На основании изучения основных клинико-лабораторных проявлений COVID-19 (кашель сухой, одышка, снижение SpO_2 , повышение уровня СРБ, D-димера, объема поражения легочной ткани (КТ 1-4)) в динамике болезни обосновано их значение в качестве критериев оценки степени тяжести, стадии новой коронавирусной инфекции и выраженности синдрома гипервоспаления. Дана сравнительная оценка переносимости, эффективности основных компонентов комплексной терапии при новой коронавирусной инфекции COVID-19 и показана ведущая роль упреждающей иммуносупрессивной и антикоагулянтной терапии в подавлении чрезмерного иммуновоспалительного и гиперкоагуляционного синдромов.

Сведения об авторах статьи:

Валишин Дамир Асхатович – д.м.н., профессор, завкафедрой инфекционных болезней с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: damirval@yandex.ru.

Мурзабаева Расима Тимерьяровна – д.м.н., профессор кафедры инфекционных болезней с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: rmurzabaeva@yandex.ru.

Галимов Радик Рафкатович – главный врач ГБУЗ «Республиканская клиническая инфекционная больница». Адрес: 450015, г. Уфа, ул. Запотоцкого, 37. E-mail: ufa.rkib@doctorr.ru.

Галиева Айгуль Тагировна – зам. главного врача по организационно-методической работе ГБУЗ «РКИБ». Адрес: 450015, г. Уфа, ул. Запотоцкого, 37. E-mail: ufa.rkib@doctorr.ru.

Галиева Регина Асхатовна – зам. главного врача по лечебной работе ГБУЗ «РКИБ». Адрес: 450015, г. Уфа, ул. Запотоцкого, 37. E-mail: ufa.rkib@doctorr.ru.

Шайхуллина Лиана Робертовна – к.м.н., доцент, доцент кафедры инфекционных болезней с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: liashaih@mail.ru.

Бурганова Алина Наиповна – к.м.н., доцент, доцент кафедры инфекционных болезней с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: burganova-1969@mail.ru.

Гумерова Роза Зуфаровна – зав. инфекционным отделением ГБУЗ «РКИБ». Адрес: 450015, г. Уфа, ул. Запотоцкого, 37. E-mail: ufa.rkib@doctorr.ru.

Шарифуллина Лена Дауфитовна – зав. инфекционным отделением ГБУЗ РБ РКИБ. Адрес: 450015, г. Уфа, ул. Запотоцкого, 37. E-mail: lenara0278@mail.ru

Асадуллина Ольга Альбертовна – зав. лабораторией ГБУЗ «РКИБ». Адрес: 450015, г. Уфа, ул. Запотоцкого, 37. E-mail: ufa.rkib@doctorr.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Клинико-лабораторные параллели при новой коронавирусной инфекции COVID-19 и геморрагической лихорадке с почечным синдромом / Д.А. Валишин [и др.] // Медицинский вестник Башкортостана. – 2020. – Т. 15, № 3. – С. 86-90.
2. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции COVID-19» (Версия 9 от 26.10.20). URL: https://static1.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/122/original/28042020_%D0%99CR_COVID19_v9.pdf (дата обращения 20.10.2020).

3. Марцевич, С.Ю. Лечение больных COVID-19 и сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями: не забывать о принципах доказательной медицины / С.Ю. Марцевич // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2020. – Т. 16, № 2. – С. 273-276. DOI:10.20996/1819-6446-2020-04-11
4. Патологические механизмы поражения легких при геморрагической лихорадке с почечным синдромом / М.А. Исакова [и др.] // Медицинский вестник Башкортостана. – 2009. – № 2. – С. 21-27.
5. Abdulmir, A.S. The possible immunological pathways for the variable immunopathogenesis of COVID-19 infections among healthy adults, elderly and children / A.S. Abdulmir, R.R. Hafidh // Electron. J. Gen. Med. - 2020. - Vol. 17, № 4. - P. em202.
6. Chloroquine and hydroxychloroquine as available weapons to fight COVID-19 / P. Colson [et al.] // Int. J. Antimicrob. Agents. – 2020. – Vol. 55, № 4. – P. 105932. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105932.
7. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID19: results of an openlabel non-randomized clinical trial / F. Gautret [et al.] // Int. J. Antimicrob. Agents. – 2020. – Vol. 56, № 1. – P. 105949. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949.
8. Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: The species and its viruses – a statement of the Coronavirus Study Group / A.E. Gorbalenya [et al.] // Nature Microbiol. doi: 10.1038/s41564-020-0695-z.
9. On the Alert for Cytokine Storm: Immunopathology in COVID-19 / L.A. Henderson [et al.] // Arthritis Rheumatol. – 2020. – Vol. 72, № 7. – P. 1059-1063. doi: 10.1002/art.41285.
10. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China / C. Huang [et al.] // Lancet. – 2020. – № 395 (10223). – P. 497-506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
11. A Personalized Diagnostic and Treatment Approach for Macrophage Activation Syndrome and Secondary Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Adults / B. Kumar [et al.] // J. Clin. Immunol. – 2017. – Vol. 37, № 7. – P. 638-643. doi: 10.1007/s10875-017-0439-x.
12. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression / P. Mehta [et al.] // Lancet. – 2020. – № 395 (10229). – P. 1033-1034. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0.
13. Rothan, H.A. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak / H.A. Rothan, S.N. Byrareddy // J Autoimmun. – 2020. – № 109. – P. 102433. doi: 10.1016/j.jaut.2020.102433.
14. The use of anti-inflammatory drugs in the treatment of people with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): The experience of clinical immunologists from China / W. Zhang [et al.] // Clin. Immunol. – 2020. – № 214. - P. 108393. doi: 10.1016/j.clim.2020.108393.
15. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin / P. Zhou [et al.] // Nature. – 2020. – № 5791 (7798). – P. 270-273. doi: 10.1038/s41586-020-2012-7.

REFERENCES

1. Valishin D.A., Murzabaeva R.T., Galimov R.R. [et al.] Kliniko-laboratornye paralleli pri novoj koronavirusnoj infekcii COVID-19 i gemorragicheskoy lihoradke s pochechnym sindromom (Clinical and laboratory parallels in COVID-19 novel coronavirus infection and hemorrhagic fever with renal syndrome). Medicinskij vestnik Bashkortostana. 2020; 15(3): 86-90. (In. Russ)
2. Vremennye metodicheskie rekomendacii «Profilaktika, diagnostika i lechenie novoj koronavirusnoj infekcii COVID-19» (Versiya 9 ot 26.10.20) (Interim guidelines "Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection COVID-19"). URL: https://static1.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/122/original/28042020_%D0%9CR_COVID19_v9.pdf (дата обращения 20.10.2020). (In. Russ)
3. Marcevic S.YU. Lechenie bofnyh s COVID-19 i soputstvuyushchimi serdechno-sosudistymi zabolevaniyami: ne zabyvat' o principah dokazatel'noj mediciny (Treatment of patients with COVID-19 and concomitant cardiovascular diseases: do not forget about the principles of evidence-based medicine). Racional'naya farmakoterapiya v Kardiologii. 2020; 16(2): 273-276. DOI:10.20996/1819-6446-2020-04-11. (In. Russ)
4. Isakova M.A., Enikeev D.A., Valeeva G.R. [et al.] Patofiziologicheskie mekhanizmy porazheniya legkih pri gemorragicheskoy lihoradke s pochechnym sindromom (Pathophysiological mechanisms of lung damage in hemorrhagic fever with renal syndrome). Medicinskij vestnik Bashkortostana. 2009; (2): 21-27. (In. Russ)
5. Abdulmir AS, Hafidh RR. The possible immunological pathways for the variable immunopathogenesis of COVID-19 infections among healthy adults, elderly and children. Electron. J. Gen. Med. 2020. 17(4): em202.
6. Colson P, Rolain JM, Lagier JC. [et al.] Chloroquine and hydroxychloroquine as available weapons to fight COVID-19. Int. J. Antimicrob. Agents. 2020. 55(4): 105932. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105932.
7. Gautret F, Lagier J-C, Parola P [et al.] Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID19: results of an openlabel non-randomized clinical trial. Int. J. Antimicrob. Agents. 2020; 56(1): 105949. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949.
8. Gorbalenya AE, Baker SC, Baric RS. [et al.] Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: The species and its viruses – a statement of the Coronavirus Study Group. Nature Microbiol. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.02.07.937862>
9. Henderson LA, Canna SW, Schulert GS. [et al.] On the Alert for Cytokine Storm: Immunopathology in COVID-19. Arthritis Rheumatol. 2020; 72(7): 1059-1063. doi: 10.1002/art.41285.
10. Huang C, Wang Y, Li X. [et al.] Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. Lancet. 2020; 395(10223): 497-506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
11. Kumar B, Aleem S, Saleh H. [et al.] A Personalized Diagnostic and Treatment Approach for Macrophage Activation Syndrome and Secondary Hemophagocytic Lymphohistiocytosis in Adults. J. Clin. Immunol. 2017; 37(7): 638-643. doi: 10.1007/s10875-017-0439-x.
12. Mehta P, McAuley DF, Brown M. [et al.] COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. Lancet. 2020; 395(10229): 1033-1034. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0.
13. Rothan HA, Byrareddy SN. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. J. Autoimmun. 2020; 109: 102433. doi: 10.1016/j.jaut.2020.102433.
14. Zhang W, Zhao Y, Zhang F. [et al.] The use of anti-inflammatory drugs in the treatment of people with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): The experience of clinical immunologists from China. Clin. Immunol. 2020; 214: 108393. doi: 10.1016/j.clim.2020.108393.
15. Zhou P, Yang XL, Wang XG. [et al.] A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. Nature. 2020; 5791(7798): 270-273. doi: 10.1038/s41586-020-2012-7.

И.А. Лакман¹, Л.Ф. Садикова¹, А.А. Агапитов¹, Н.Ш. Загидуллин²,
Р.М. Гумеров², О.В. Черненко³, С.В. Новиков¹, А.Ф. Галямов¹,
В.Н. Павлов², Д.Ф. Гареева², Б.Т. Идрисов², А.Р. Билялов²

**ОПЫТ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РАСПРОСТРАНЕНИЯ
НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19
В РЕСПУБЛИКЕ БАШКОРТОСТАН**

¹ФГБОУ ВО «Уфимский государственный авиационный технический университет», г. Уфа

²ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Уфа

³ООО «Лаборатория гемодиализа», г. Уфа

Пандемия новой коронавирусной инфекции COVID-19 является вызовом национальным системам здравоохранения. На каждом этапе развития эпидемии перед управленцами системы здравоохранения встают вопросы о планировании медицинских ресурсов для борьбы с ней. В связи с этим прогнозирование развития эпидемии новой коронавирусной инфекции социально значимо. В статье приводится использование как классических эпидемиологических моделей, так и моделей анализа временных рядов для прогнозирования развития пандемии COVID-19 в мире. На примере данных о распространении новой коронавирусной инфекции в Республике Башкортостан построены модели SIRD и ARIMA. Получены краткосрочные прогнозы (на 10 дней упреждения) новых случаев COVID-19, а также прогнозы по выздоровлению. Полученные результаты прогнозирования свидетельствуют об относительной точности получаемых прогнозов: средняя абсолютная процентная ошибка за 10 дней до прогноза случаев инфицирования в Республике Башкортостан по модели SIRD составила 5,28%, по модели ARIMA – 4,65%, по случаям выздоровления по модели SIRD – 15%.

Ключевые слова: краткосрочное прогнозирование, COVID-19, инфицирование, выздоровление, модели ARIMA, SIRD.

I.A. Lakman, L.F. Sadikova, A.A. Agapitov, N.Sh. Zagidullin,
R.M. Gumerov, O.V. Chernenko, S.V. Novikov, A.F. Galyamov,
V.N. Pavlov, D.F. Gareeva, B.T. Idrisov, A.R. Bilyalov

**FORECASTING THE DEVELOPMENT OF A NEW CORONAVIRUS COVID19
INFECTION IN THE REPUBLIC OF BASHKORTOSTAN**

The pandemic of the new coronavirus infection COVID-19 is a challenge for the health systems worldwide. To adequately address the progressing challenges at each step of the epidemic, the healthcare managers have to plan resources accordingly. Thus, it is important to provide decision makers with a timely COVID-19 epidemic forecast. This article provides an overview of the classical epidemiological models and time-series analysis models for predicting the development of the COVID-19 pandemic in the world. On the example of data on the spread of a new coronavirus infection in the Republic of Bashkortostan, SIRD and ARIMA models were build. Short-term forecasts (10 days ahead) of new cases of COVID-19 were received, as well as forecasts of recoveries. The obtained forecasting results indicate the relative accuracy of the modeled predictions: the average absolute percentage error for 10 days of forecasting infections in the Republic of Bashkortostan according to the SIRD model was 5.28%, according to the ARIMA model - 4.65%, and for cases of recovery according to the SIRD model - 15%.

Key words: short-term forecasting, COVID-19, infection, recovery, ARIMA, SIRD.

Пандемия новой коронавирусной инфекции COVID-19 (далее КВИ) является вызовом для национальных систем здравоохранения. На каждом этапе развития эпидемии перед управленцами системы здравоохранения встают вопросы о планировании медицинских ресурсов для борьбы с ней: количество койко-мест в инфекционных госпиталях, количество мест в отделении реанимации и интенсивной терапии, объем средств, выделяемых на лекарственную терапию, клинико-функциональные обследования, численность медицинского персонала. В связи с этим прогнозирование развития эпидемии новой коронавирусной инфекции имеет социально-значимое значение.

Существуют стандартные подходы к среднесрочному прогнозированию распространения эпидемий, основанные на аппроксимации кривой её развития логистической функции роста, например, исследования Ни-

жегородцева Р. с соавт. (2020 г.) или Кольцовой Э.М. с соавт. (2020 г.) [1,2]. Однако данные инструменты не подходят для краткосрочного прогнозирования, так как на коротком периоде предвидения могут быть допущены ошибки. Наиболее перспективными как с точки зрения понимания сущности процесса развития эпидемии, так и с точки зрения получения наиболее достоверных прогнозов являются эпидемиологические модели, основанные на системе дифференциальных уравнений, например, Prem K et all. (2020) [7]. Данный инструмент популярен в использовании у прогнозистов всего мира относительно развития распространения новой коронавирусной инфекции.

Так в Китайской Народной Республике (КНР) Held L. et all. (2020) [4] использовали классическую модель SIR для краткосрочного прогнозирования развития эпидемии КВИ, проигнорировав инкубационный период забо-

левания и смертность от КВИ, что не позволило обеспечить высокое качество получаемых прогнозов и удлинить горизонт прогнозирования. Модель SIR позволяет с помощью системы дифференциальных уравнений описать переход состояний из потенциально подверженных инфицированию (S) в непосредственно инфицированных (I), а из инфицированных в так называемые выбывшие (R), то есть в выздоровевших или умерших (здесь следует отметить, в модели делается предположение, что переболевший инфекцией человек не может снова попасть в категорию потенциально подверженных инфицированию, то есть модель предполагает формирование устойчивого иммунитета у индивидуума). Также существуют исследования, в которых применяются более сложные спецификации модели: например, Huang Y. et all. (2020) используют модель SIRD, учитывающую смертность от инфицирования КВИ в КНР [5], а Sun D. et all. (2020) используют классические эпидемиологические модели SEIR, которые модифицируют за счет ее адаптации к половозрастной структуре населения страны и учета инкубационного периода развития вирусной инфекции [6]. В отличие от модели SIR, модель SIRD учитывает два отдельных перехода из состояния инфицированных в состояние выздоровевших (R) или в состояние умерших (D). Особенностью модели SEIR является возможность учета в виде дифференциального уравнения перехода из состояния потенциально возможного инфицирования в инкубационный период заболевания (E).

Одним из подходов, позволяющих проводить краткосрочное прогнозирование развития эпидемии, является использование технологий анализа временных рядов. Наиболее популярной моделью для прогнозирования развития распространения инфекций на отдельно взятой территории является модель ARIMA, Лакман И.А. с соавт. (2016) [3]. Например, для построения среднесрочного и краткосрочного прогнозов Benvenuto D. et all. (2020) [8]. применяли модель ARIMA для прогнозирования эволюции пандемии КВИ в мире на данных 1,5-месячной динамики (январь-февраль 2020 года) и пришли к выводу, что оптимальной будет модель с порядком интегрирования $d=2$. Данная модель является популярной моделью, применяемой для краткосрочного прогнозирования. Она позволяет учесть влияние прошлых событий на текущее состояние процесса за счет так называемой авторегрессионной зависимости.

Стандартным подходом в прогнозировании является построение на предварительном этапе «обучения» прогноза нескольких вариантов прогнозных моделей с последующей их селекцией по наименьшей ошибке предсказания. Такой подход позволяет обеспечить повышение надёжности прогнозных оценок. В связи с этим в работе рассматривается два альтернативных пути прогнозирования по распространению новой коронавирусной инфекции в Республике Башкортостан: подход, основанный на истории развития эпидемии в регионе, и подход, основанный на классическом эпидемиологическом моделировании.

Целью исследования является подбор оптимального математического инструмента для краткосрочного прогнозирования развития новой коронавирусной инфекции в Республике Башкортостан, позволяющего определить минимальную ошибку прогноза.

Материал и методы

Для прогнозирования КВИ в Республике Башкортостан (далее – РБ) и Российской Федерации (далее – РФ) 15 марта 2020г. был подписан меморандум между Башкирским государственным медицинским университетом и Уфимским государственным авиационным техническим университетом о создании проектного офиса по математическому моделированию и прогнозированию развития инфекции. Сотрудники данных образовательных организаций Лакман И.А. и др. имеют значительный опыт проведения эпидемиологических исследований [9]. Для прогнозов развития эпидемии использовали официальные данные Управления Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Республике Башкортостан по ежедневной и кумулятивной динамике новых случаев инфицирования КВИ, выздоровевшим и умершим в период с 23 марта по 3 мая 2020 года. На данных в периоде с 23 марта по 23 апреля 2020 года прогнозные модели обучались, на данных с 24 апреля по 3 мая 2020 года модели тестировались.

Для построения прогноза в РБ применяли эпидемиологическую модель SIRD (Susceptible-Infected-Removed-Died), представленную системой дифференциальных уравнений:

$$\begin{aligned} \frac{dS(t)}{dt} &= -\frac{\beta S(t)I(t)}{N} \\ \frac{dI(t)}{dt} &= \frac{\beta S(t)I(t)}{N} - \gamma I(t) - \mu I(t) \\ \frac{dR(t)}{dt} &= \gamma I(t) \end{aligned}$$

$$\frac{dD(t)}{dt} = \mu I(t)$$

$$S(t) + I(t) + R(t) + D(t) = N,$$

где $S(t)$ – восприимчивые лица – это те, кто пока не заразились, но могут заразиться; $I(t)$ – инфицированные; $R(t)$ – выздоровевшие (индивидуумы, у которых сформировался иммунитет); $D(t)$ – умершие; N – все население Республики Башкортостан; β – коэффициент, отвечающий за вероятность инфицирования в результате контакта; $\gamma = 1/T$ – коэффициент, отвечающий за время излечения; T – время болезни; μ – коэффициент смертности от инфекции.

Построение эпидемиологической модели требует точной оценки постоянных коэффициентов β , γ и μ . Это возможно только в случае, если эпидемия развивается в постоянных условиях, однако периоды введения и ослабления карантинных мероприятий меняют условия её развития. В связи с этим авторами использовалась следующая технология подбора коэффициентов, отвечающих за вероятность инфицирования, излечения и смерти: строилась сетка поиска, где перебирались различные комбинации параметров с шагом

$$\Delta^d y_t = \alpha_1 \Delta^d y_{t-1} + \dots + \alpha_p \Delta^d y_{t-p} - \beta_1 \varepsilon_{t-1} - \dots - \beta_q \varepsilon_{t-q} + \varepsilon_t,$$

где $\Delta^d y_t$ – разности порядка d ряда общего количества новых случаев инфицирования КВИ в РБ; p – порядок авторегрессии; q – порядок скользящей средней; ε_t – остаточная компонента на шаге; α_i, β_i – коэффициенты модели, подлежащие оценке.

Выбор в качестве математических инструментов моделирования развития эпидемии КВИ моделей SIRD и ARIMA обусловлен следующими соображениями: модель SIRD опирается в построении прогноза на механизмы процесса развития эпидемии, модель ARIMA опирается исключительно на историю временного ряда развития эпидемии. Таким образом, модель SIRD позволяет получить более устойчивый прогноз на относительно отдаленную перспективу, но точность прогноза будет средняя, в то время, как модель ARIMA позволяет получить прогноз высокой точности, но на относительно короткую перспективу (до недели). В настоящем исследовании модель ARIMA используется исключительно для прогнозирования процесса развития инфицирования населения, так как для прогнозирования динамики выздоровлений требуется использовать модель, описывающую причинно-следственные связи (например, модель ARIMAX с включением экзогенных факторов), а данных для построения соответствующей модели недостаточно.

Качество прогноза оценивали на основе средней ошибки аппроксимации:

$$MAPE_{series} = \frac{1}{n} \cdot \sum_{t=1}^T \left| \frac{y_t - \hat{y}_t}{y_t} \right| \cdot 100\%$$

где y_t – фактические значения, \hat{y}_t – расчетные (прогнозируемые) значения, n – количество наблюдений во временном ряду.

0,1, далее строился ретроспективный прогноз на 5 шагов вперед для всех комбинаций параметров из сетки поиска и полученные значения сравнивались с фактическими, затем рассчитывалась ошибка аппроксимации. В результате оптимальными считали те параметры, при которых получали наименьшую ошибку. С учетом знания подобранных параметров строили перспективный прогноз на 5 дней вперед, считая таким образом, что условия среды не меняются в этот промежуток времени. На следующие 5 дней параметры опять перестраивали и т. д.

Для сравнения получаемого прогноза по модели SIRD использовали также модель ARIMA (p, d, q), которая имеет три гиперпараметра: d – порядок взятия разностей ($\Delta y_t = y_t - y_{t-1}$) от временного ряда y_t до тех пор, пока ряд не станет стационарным в широком смысле, p – максимальный лаг запаздывания в авторегрессии, q – максимальный лаг запаздывания в скользящей средней:

Для прогнозов на 7-10 точек вперед приемлемым качеством точности является средняя абсолютная ошибка (MAPE), не превышающая 7%, на более отдаленную перспективу (10-20 точек вперед) приемлемым качеством прогноза является ошибка, не превышающая 15%. Это связано с тем, что по мере удлинения горизонта прогнозирования доверительный интервал прогноза увеличивается.

Все расчеты выполнялись в специализированной среде статистического моделирования R Studio.

Результаты

В результате проведения численного моделирования для оценки коэффициентов эпидемиологической модели SIRD, описывающей протекание эпидемии в Республике Башкортостан в период с 18 апреля по 23 апреля 2020 г., были определены следующие параметры: $\beta=0,000000023$, $\gamma=0,03$, $\mu=0,001$.

При построении модели ARIMA были подобраны следующие гиперпараметры: p, d и q на истории прологарифмированного ряда регистрации новых случаев КВИ: $p=1, d=2$ и $q=1$.

Результат прогнозирования общего числа инфицированных КВИ по РБ по обеим моделям на период с 24 апреля по 3 мая 2020 г., а также рассчитанная ошибка в процентах к предыдущему значению на каждую дату сведены в табл. 1.

Таблица 1

Результаты прогнозирования инфицирования КВИ в РБ в соответствии с различными моделями в период 24 апреля – 3 мая 2020г

Дата	Количество фактических случаев инфицирования	SIRD по случаям инфицирования		ARIMA по случаям инфицирования	
		прогноз (n)	ошибка, %	прогноз (n)	ошибка, %
24 апреля	456	455	0,22	460	1,10
25 апреля	492	490	0,41	490	0,00
26 апреля	530	527	0,57	533	1,14
27 апреля	571	570	0,18	570	0,00
28 апреля	614	631	2,69	619	1,90
29 апреля	660	691	4,49	662	4,20
30 апреля	709	766	7,44	719	6,14
1 мая	761	843	9,73	770	8,66
2 мая	816	935	12,73	834	10,80
3 мая	875	1022	14,38	894	12,52

Таблица 2

Результаты прогнозирования выздоровления от КВИ в РБ в период с 24 апреля по 3 мая 2020 г.

Дата	Количество фактических случаев выздоровления	SIRD по случаям выздоровления	
		прогноз (n)	ошибка, %
24 апреля	57	49	14,04
25 апреля	57	60	5,26
26 апреля	59	72	22,03
27 апреля	72	85	18,06
28 апреля	80	99	23,75
29 апреля	80	114	42,50
30 апреля	120	129	7,50
1 мая	167	145	13,17
2 мая	176	163	7,39
3 мая	183	182	0,55

Поскольку модель SIRD позволяет также спрогнозировать число выздоровевших, то в табл. 2 содержатся как фактические сведения прогноза на период с 24 апреля по 3 мая 2020 г., так и ошибки прогноза.

Как видно из результатов прогнозирования, модель ARIMA даёт достаточно точный прогноз до 7 дня перспективы включительно, это связано с тем, что «память» модели «короткая», то есть модель даёт точный прогноз лишь на короткий горизонт прогнозирования.

Обсуждение и заключение

Полученные результаты прогнозирования свидетельствуют об относительной точности получаемых прогнозов: средняя абсолютная процентная ошибка за 10 дней прогноза случаев инфицирования в РБ по модели

SIRD составила 5,28%, по модели ARIMA – 4,65%. Ошибка прогноза количества случаев выздоровления в РБ за 10 дней для модели SIRD составила 15%.

Таким образом, в статье показана возможность прогнозирования течения КВИ в Республике Башкортостан с использованием как классических эпидемиологических моделей (SIRD), так и с использованием инструментов анализа временных рядов (ARIMA).

Результаты прогнозирования регулярно представляются в органы исполнительной власти для выработки медицинских и карантинных стратегий профилактики инфекции.

Коллектив авторов выражает благодарность компании ООО «ISD» за поддержку сайта <http://covid-forecast.ru/>.

Сведения об авторах статьи:

Лакман Ирина Александровна – к.т.н., доцент кафедры вычислительной математики и кибернетики ФГБОУ ВО УГАТУ. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. К. Маркса, 12. E-mail: lackmania@mail.ru.

Садикова Лиана Флоритовна – младший научный сотрудник ФГБОУ ВО УГАТУ. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. К. Маркса, 12. E-mail: walsh.lea@gmail.com.

Агапитов Александр Александрович – младший научный сотрудник ФГБОУ ВО УГАТУ. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. К. Маркса, 12. E-mail: aleks6321@yandex.ru.

Загидуллин Науфаль Шамилевич – д.м.н., завкафедрой пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: znaufal@mail.ru.

Гумеров Руслан Мансурович – терапевт, начальник COVID-госпиталя Клиники БГМУ, начальник организационно-методического отдела Клиники ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450054, г. Уфа ул. Шафиева 2. E-mail: kbgmu@bashgmu.ru.

Черненко Олег Валерьянович – к.м.н., директор по развитию ООО «Лаборатория гемодиализа». Адрес: 450001, г. Уфа, ул. Бабушкина, 25. E-mail: och65@mail.ru.

Новиков Сергей Владимирович – ректор ФГБОУ ВО УГАТУ. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. К. Маркса, 12. E-mail: sn917774405@gmail.com.

Галямов Айрат Фаритович – к.т.н., доцент кафедры автоматизации технических процессов ФГБОУ ВО УГАТУ. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. К. Маркса, 12. E-mail: galyamov.airat@gmail.com.

Павлов Валентин Николаевич – д.м.н., профессор, ректор ФГБОУ БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: rectorat@bashgmu.ru.

Гареева Диана Фирдавиевна – к.м.н., ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: gareevadf@gmail.com.

Идрисов Булат Тагирович – ассистент кафедры инфекционных болезней ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: bidrisov@gmail.com.

Билялов Азат Ринатович – к.м.н., начальник управления информационных технологий, доцент кафедры травматологии и ортопедии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: azat.bilyalov@gmail.com.

ЛИТЕРАТУРА

1. Нижегородцев, Р. Прогноз распространения коронавируса в России: свет в конце туннеля/ Р. Нижегородцев, Н. Рослякова, Н. Горидько// Danish Scientific Journal. – 2020. – Т.35. – № 1. – С. 35-45.
2. Кольцова, Э.М. Математическое моделирование распространения эпидемии коронавируса COVID-19 в ряде европейских и азиатских стран, Израиле и России /Э.М. Кольцова, Е.С. Куркина, А.М. Васецкий// Проблемы экономики и юридической практики. – 2020. – Т. 16, № 2. – С. 154-165.
3. Лакман, И.А. Прогноз социально-экономического бремени хронического вирусного гепатита С (1 генотипа) при реализации различных сценариев прогнозов его распространения в Республике Башкортостан/ И.А. Лакман, А.Ф. Галямов, Д.А. Валишин// Инфекционные болезни. – 2016. – Т. 14, № 3. – С. 67-74.
4. Held L. Handbook of Infectious Disease Data Analysis/ Held L, Hens N, O'Neill P and Wallinga J. - Boca Raton: CRC Press Taylor & Francis Group, 2020. - 545 p.
5. Huang Y, Yang L, Dai H, Tian F & Chen K. Epidemic situation and forecasting of COVID-19 in and outside China. Bulletin of the World Health Organization E-pub: 16 March 2020. doi:10.2471/BLT.20.255158.
6. Sun D, Duan L, Xiong J, Wang D Modelling and forecasting the spread tendency of the COVID-19 in China BMC Infectious Diseases doi:10.21203/rs.3.rs-26772/v1.
7. Prem K, Liu Y, Russell TW, Kucharski AJ, Eggo RM, Davies N [et al.] The effect of control strategies to reduce social mixing on outcomes of the COVID-19 epidemic in Wuhan, China: a modelling study. Lancet Public Health 2020; 5: e261–70 Published Online March 25, 2020 doi:10.1016/S2468-2667(20)30073-6.
8. Benvenuto D, Giovanetti M, Vassallo L, Angeletti S, Ciccozzi M Application of the ARIMA model on the COVID-2019 epidemic dataset, Data in Brief, doi: 10.1016/j.dib.2020.105340.
9. Лакман, И.А. Возможности математического прогнозирования коронавирусной инфекции в Российской Федерации/ И.А. Лакман [и др.]// Артериальная гипертензия. – 2020. – Т. 26, № 3. – С. 288-294

REFERENCES

1. Nizhegorodcev, R. Prognoz rasprostraneniya koronavirusa v Rossii: svet v konce tunnelya/ R. Nizhegorodcev, N. Roslyakova, N. Gorid'ko// Danish Scientific Journal.- 2020. -T.35.- № 1.- S. 35-45. (In Russ.).
2. Kol'cova, E.M. Matematicheskoe modelirovanie rasprostraneniya epidemii koronavirusa COVID-19 v ryade evropejskih, aziatskih stran, Izraile i Rossii. /E.M. Kol'cova, E.S. Kurkina, A. M. Vaseckij// Problemy ekonomiki i yuridicheskoy praktiki. -2020.- T. 16.- № 2.- S. 154-165. (In Russ.).
3. Lakman, I.A. Prognoz social'no-ekonomicheskogo bremeni hronicheskogo virusnogo gepatita C (1 genotipa) pri realizacii razlichnyh scenarnykh prognozov ego rasprostraneniya v respublike Bashkortostan/ I.A. Lakman, A.F. Galyamov, D.A. Valishin// Infekcionnye bolezni. -2016.- T. 14. -№ 3.- S. 67-74. (In Russ.).
4. Held L. Handbook of Infectious Disease Data Analysis/ Held L, Hens N, O'Neill P and Wallinga J. - Boca Raton: CRC Press Taylor & Francis Group, 2020. - 545 p.
5. Huang Y, Yang L, Dai H, Tian F & Chen K. Epidemic situation and forecasting of COVID-19 in and outside China. Bulletin of the World Health Organization E-pub: 16 March 2020. doi:10.2471/BLT.20.255158.
6. Sun D, Duan L, Xiong J, Wang D Modelling and forecasting the spread tendency of the COVID-19 in China BMC Infectious Diseases doi:10.21203/rs.3.rs-26772/v1.
7. Prem K, Liu Y, Russell TW, Kucharski AJ, Eggo RM, Davies N [et al.] The effect of control strategies to reduce social mixing on outcomes of the COVID-19 epidemic in Wuhan, China: a modelling study. Lancet Public Health 2020; 5: e261–70 Published Online March 25, 2020 doi:10.1016/S2468-2667(20)30073-6.
8. Benvenuto D, Giovanetti M, Vassallo L, Angeletti S, Ciccozzi M Application of the ARIMA model on the COVID-2019 epidemic dataset, Data in Brief, doi: 10.1016/j.dib.2020.105340.
9. Lakman, I.A. Vozmozhnosti matematicheskogo prognozirovaniya koronavirusnoj infekcii v Rossijskoj Federacii. Arterial'naya gipertenziya/ I. A. Lakman i [i dr.]// 2020. -T. 26. -№ 3.- S. 288-294 (In Russ.).

УДК 614.446

© Коллектив авторов, 2021

А.М. Мухаметзянов¹, Т.В. Кайданек¹, Г.М. Асылгареева¹,
С.С. Куватов¹, Н.Д. Бронникова¹, З.А. Шагиева²

НЕКОТОРЫЕ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19, ОПРЕДЕЛЯЮЩИЕ ДЕЙСТВИЯ ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ И ПРОТИВОЭПИДЕМИЧЕСКОЙ НАПРАВЛЕННОСТИ

¹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Уфа

²Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей
и благополучия человека по Республике Башкортостан, г. Уфа

Обзор содержит информацию о вирусе SARS-CoV-2, его устойчивости к факторам окружающей среды, о входных воротах для проникновения возбудителя в организм человека, механизмах и путях передачи, возрастных группах риска развития различных форм новой коронавирусной инфекции, об эпидемиологической значимости различных категорий источников инфекции, которые обеспечивают активность первого звена эпидемического процесса, принципах выбора и рационального использования средств индивидуальной защиты в условиях эпидемиологического риска распространения новой

коронавирусной инфекции COVID-19. Представленная информация указывает на необходимость интегрирования взаимодействий различных направлений научного поиска, для объективной оценки процессов развития заболеваемости среди населения новой коронавирусной инфекцией COVID-19. Результаты научных исследований в условиях сложной эпидемиологической обстановки имеют прикладной характер, что обеспечивает формирование, оптимизацию системы эпидемиологического надзора за новой коронавирусной инфекцией и определяют вектор изучения широкого круга вопросов, связанных с обеспечением эпидемиологической безопасности населения. Сделан вывод о необходимости продолжения разнонаправленных исследований для решения множественных вопросов прикладного характера, обеспечивающих оптимизацию системы эпидемиологического надзора во всех подсистемах, и определения вектора эффективного управления эпидемическим процессом.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция COVID-19, устойчивость вируса, механизм передачи, пути передачи, источники инфекции, группы риска, эпидемиологический надзор.

A.M. Mukhametzyanov, T.V. Kaidanek, G.M. Asylgareeva,
S.S. Kuvatov, N.D. Bronnikova, Z.A. Shagieva

SOME EPIDEMIOLOGICAL ASPECTS OF NEW CORONAVIRUS INFECTION COVID-19, DEFINING THE ACTIONS OF PREVENTIVE AND ANTI-EPIDEMIC DIRECTIONS

This review contains information on the SARS-CoV-2 virus, its resistance to environmental factors, the gateway for the pathogen to enter the human body, the mechanisms and routes of transmission, age groups at risk of developing various forms of new coronavirus infection, and the epidemiological significance of various categories of sources of infection, which ensure the activity of the first link of the epidemic process, the principles of selection and rational use of personal protective equipment in conditions of the epidemiological risk of the spread of the new coronavirus infection COVID-19. This information indicates the need for integrated interactions of various areas of scientific research, giving objectification of the development processes of the incidence of the new coronavirus infection COVID-19. The results of scientific research in a complex epidemiological situation are of a pronounced applied nature, which ensures the formation and optimization of the epidemiological surveillance system for the new coronavirus infection and determines the vector of studying a wide range of issues related to ensuring the epidemiological safety of the population. It is concluded that it is necessary to continue multidirectional research in order to solve multiple applied questions that ensure the optimization of the epidemiological surveillance system in all subsystems and determine the vector of effective management of the epidemic process.

Key words: new coronavirus infection COVID-19, virus resistance, mechanism of transmission, routes of transmission, sources of infection, risk groups, epidemiological surveillance.

Вызвавший глобальное распространение новой коронавирусной инфекции коронавирус SARS-CoV-2 является РНК-вирусом, относится к роду Betacoronavirus и ко II группе патогенности, так же как и его предшественники вирусы SARS-CoV, MERS-CoV. При этом у SARS-CoV-2 определено до 80% гомологии с его предшественником SARS-CoV [23], в том числе и по механизму инфицирования человека [31]. Заболевание, которое вызывает вирус SARS-CoV-2, назвали COVID-19 (coronavirus disease 2019) [6].

Возможность заражения человека определяется наличием входных ворот для проникновения возбудителя, которыми являются эпителий верхних дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Клетками-мишенями для вируса SARS-CoV-2 служат альвеолоциты 2-го типа (AT2), эпителиоциты почек, пищевода, мочевого пузыря, подвздошной кишки, сердца, ЦНС, на поверхности которых есть рецепторы ангиотензинпревращающего фермента II типа (ACE2) [16,29,44]. По некоторым данным [15] и другие рецепторы обеспечивают проникновение вируса в организм человека. Очевидно, что SARSCoV-2 может, вызывая полиорганные поражения [3]. Проникнув в организм человека, вирус SARS-CoV-2 может реплицироваться в тонком кишечнике, однако по данным [17] на уровне толстого кишечника происходит инактивация, что позволяет предпо-

ложить, что в фекалиях он неактивен. Но продолжающиеся исследования не исключают возможности думать о фекально-оральном механизме передачи [43]. Указанное требует наработки множественных доказательств данного факта, что определит необходимость и объем проводимого мониторинга.

Эпидемиологически значимым фактом, определяющим объем и технологии воздействия на второе звено эпидемического процесса, является устойчивость вируса к факторам внешней среды. Вирус сохраняется в аэрозоле, выделенном от источника инфекции примерно в течение 2-х часов, на поверхности предметов из пластика и металла до 6–8 часов [34]. Особое значение на наш взгляд имеет длительное присутствие вируса на волосах – до 3-х дней [10], что следует учитывать в условиях госпитальной и социальной среды. В помещениях, где находится пациент, вирус сохраняет жизнеспособность до нескольких суток [36], хотя некоторые авторы подвергают сомнению указанный факт и продолжают поиск доказательной информации [21].

Единичного вириона недостаточно для заражения и запуска инфекционного процесса, поэтому необходимы большое количество вирусных частиц для проникновения в клетку и поиска соответствующего рецептора и последующей репликации. Имеет значение и доза вирусов SARS-CoV-2 для заражения как показывает исследование [37], вирусных ча-

стиц должно быть 10^6 копий вирионов на 1 мл (или на образец) для обеспечения процесса репликации. Интерес представляет инфицирование людей через предметы окружающей среды с учетом не только сохранения генетического материала вируса SARS-CoV-2, но и его возможности проникать в организм человека и запускать инфекционный процесс. Применение технологий современных лабораторных исследований для проведения мониторинга циркуляции вируса на факторах окружающей среды с сохранением эпидемиологического потенциала, в том числе на режимных объектах (медицинские организации) с распространением возбудителя, является важным аспектом, но пока результатов таких исследований нет. Такие исследования являются крайне важными, в том числе для осуществления оценки эффективности проводимых профилактических и противоэпидемических мероприятий. Устойчивость вируса в окружающей среде и обеспечение риска распространения в популяции людей в различных условиях имеют важное эпидемиологическое значение, как и оценка значимости различных категорий источников инфекции. Наибольшее значение, безусловно, имеют лица, переносящие манифестную форму инфекционного процесса, так как они активно выделяют в окружающую среду огромное количество инфицированного аэрозоля, но с точки зрения реальной возможности изоляции в условиях дома или медицинской организации снижается эпидемиологический риск распространения вируса при условии своевременного начатых противоэпидемических мероприятий. С клинической точки зрения, ведущую роль играют своевременное обращение за медицинской помощью, проведенная специфическая лабораторная, дифференциальная клинической диагностики и начатого адекватного лечения. Особое значение имеет применение методов специфической лабораторной диагностики, позволяющих определить по сути всю дальнейшую как клиническую, так и эпидемиологическую тактику действий [1]. Среди лиц с манифестной формой инфекции в течение первой недели заболевания максимальное количество вируса обнаруживалось максимальным выделением $7,11 \times 10^8$ копий молекул РНК (по сути вирусных частиц) [37]. Выделение коронавируса SARS-CoV-2 в окружающую среду при развитии манифестной формы инфекции является мощным фактором, определяющим интенсивность эпидемического процесса в различных условиях. Вызывают вопросы опубликованные

факты отсутствия корреляции между продолжительностью выделения вируса и тяжестью клинического течения заболевания [39,41].

Научный и практический интерес представляет необходимость оценки скрыто протекающего эпидемического процесса, который, безусловно, существует, как уже было показано на примере других вирусных инфекций [2,4].

Бессимптомные формы инфекции представляют особый практический интерес не только с позиции частоты встречаемости при указанной форме инфекции, но и с позиции кого считать носителем SARS-CoV-2 и длительностью данного носительства. В том случае, когда в мазках из носа и ротоглотки обнаруживается РНК SARS-CoV-2, а в последующем развивается клиническая картина заболевания [19,38], то, конечно, это не носительство, а период развития инфекционного заболевания, который указывает на значимость источника инфекции (чаще в конце инкубационного периода), когда происходит выделение вируса в окружающую среду. Указанное определяет значимость самоизоляции, если был контакт с больным, что снижает риски дальнейшего распространения вируса. Определить интенсивность скрытого эпидемического процесса довольно сложно, если пациенты с отсутствием клинических признаков, когда не зафиксирован контакт с инфекционным больным COVID-19, не обратятся за медицинской помощью. Основная масса таких инфицированных представляет наибольшую эпидемиологическую опасность. Расширение групп обследования, в том числе профессиональных и проведение мер по самоизоляции могут стать значимыми мероприятиями для сдерживания распространения инфекции при прочих равных условиях исполнения других мероприятий профилактической и противоэпидемической направленности [14,18,28,42]. Риск заражения SARS-CoV-2 может увеличиваться при тесном контакте со скрытым источником инфекции [35]. В основном, это семейные или профессиональные контакты. Для более детальной объективизации скрыто протекающего эпидемического процесса важным является проведение серомониторинга в популяции людей, проживающих на различных территориях, в разных возрастных и профессиональных группах, что позволит получить более точные данные и оптимизировать формирующуюся систему эпидемиологического надзора [27,38]. В настоящее время проводимый мониторинг пациентов при плановой или экстренной госпитализации в неинфекционные отделения является оправ-

данным в связи с существующим риском заноса вируса в госпитальную среду скрытыми источниками инфекции. Остаются вопросы значимости длительности контакта восприимчивого лица с различными категориями источников инфекции. Длительность аэрозольного состояния выдыхаемого воздуха от источника инфекции, как показали исследования [39], не менее 14 минут, которые могут иметь решающее значение для заражения и обуславливают действия по исключению риска нахождения в условиях массового скопления людей и физическому дистанцированию. Активно работающий аэрозольный механизм передачи вируса SARS-CoV-2 может в разных условиях обеспечиваться разными путями передачи. Однако реализация вертикального механизма передачи научно не подтверждена, исключение составили единичные случаи выделения у новорожденных IgM к SARS-CoV-2 [11,13,24,26,40,45].

Нет доказательств заражения детей через грудное молоко [20,22]. Понятно, что если роженица является источником инфекции (больна, инфицирована), то проведение комплекса мероприятий по разобщению с новорожденным является оправданным.

С учетом эпидемиологических особенностей реализации механизмов и путей передачи заразного начала в различных условиях активность эпидемического процесса внутри эпидемического очага может оставаться высокой и, как следствие, сохраняется потенциал распространения за пределы конкретного очага. Для снижения риска передачи заразного начала в условиях сформировавшегося семейного очага особую роль играет соблюдение санитарно-гигиенических мероприятий в быту, в семье всеми возрастными группами, что, вероятно, сыграет роль в профилактике различных заболеваний инфекционного генеза.

Проведен систематический обзор и метаанализ с целью определения оптимального расстояния для исключения риска заражения людей и оценки использования масок и средств для защиты глаз [12]. Результатами поиска явились 172 обзорных исследования в 16 странах и 6 континентах без рандомизированных контролируемых испытаний и 44 соответствующих сравнительных исследования в медицинских и немедицинских организациях (n=25697 пациентов). Были получены доказательства снижения риска передачи вирусов при физическом расстоянии 1 м или более по сравнению с расстоянием менее 1 м (n=10736, объединенное скорректированное отношение шансов [aOR] 0,18, 95% ДИ 0,09-0,38; разница рисков [RD] -10,2%, 95%

ДИ от -11,5 до -7,5; умеренная уверенность). Были получены доказательства снижения риска заражения в условиях увеличения расстояния между людьми (изменение относительного риска [RR] 2 • 02 за м; pinteraction = 0 • 041; умеренная уверенность). Использование маски для лица может снизить риск инфицирования (n = 2647; aOR 0,15, 95% ДИ 0,07-0,34, RD -14,3%, - 15,9-10,7; низкая достоверность). Получены доказательства более эффективной защиты с применением респираторов класса защиты FFP2/N95 или подобных респираторов по сравнению с одноразовыми хирургическими масками или подобными, например многоразовыми. Достоверных доказательств защиты при использовании хлопковых масок нет. Анализ публикаций по применению защитных щитков показал снижение риска развития заражения (n = 3713; aOR 0,22, 95% ДИ от 0,12 до 0,39, RD -10,6%, 95% ДИ от -12,5 до -7,77; низкая достоверность). Безусловно, необходимо продолжение этих исследований для получения более надежных результатов и оптимизации технологий защиты населения, в том числе профессиональных групп (медицинские работники).

С эпидемиологической точки зрения важным аспектом развития эпидемического процесса является определение групп населения не только с риском заражения, но и с риском развития тяжелых форм течения заболевания. Лица с имеющейся хронической сопутствующей патологией, протекающей на фоне слабого иммунного ответа, формируют интенсивную репликацию вируса [7] и, как следствие, высокую эпидемиологическую значимость с позиции оценки источника инфекции и более тяжелое течение заболевания COVID-19 [8]. Доля лиц в возрасте 65 лет и старше, переносящих тяжелую форму, в Российской Федерации (РФ) варьировала от 20,1% в Москве и Московской области до 23,62% в других регионах РФ. Среднетяжелые формы инфекции у пациентов этой возрастной категории во всех регионах РФ составили 52,5-52,7% случаев [5]. Указанное выше в полной мере свидетельствует о верно принятых решениях о внедрении ограничительных мероприятий для лиц старше 65 лет. Довольно низкая интенсивность эпидемического процесса у детей является значимым благоприятным фактором, причем при развитии инфекционного процесса чаще у детей наблюдается бессимптомное или малосимптомное течение заболевания [9,25]. Однако степень эпидемиологической значимости группы детей не становится ниже, а, наоборот, чаще заражение

детей происходит в семьях, т.е. в домашних очагах [30,32,33].

Таким образом, полученная информация указывает на необходимость интегрированных взаимодействий различных направлений научного поиска, дающих объективизацию процессов развития заболеваемости населения новой коронавирусной инфекцией COVID-19 и механизмов ее формирования.

Результаты научных исследований в условиях сложной эпидемиологической обстановки носят выраженный прикладной характер, что обеспечивает формирование и оптимизацию системы эпидемиологического надзора за новой коронавирусной инфекцией COVID-19 и определяют вектор изучения широкого круга вопросов, связанных с обеспечением эпидемиологической безопасности населения.

Сведения об авторах статьи:

- Мухаметзянов Азат Мунирович** – д.м.н., доцент, завкафедрой эпидемиологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: mazat55@mail.ru
Кайданек Тамара Вячеславовна – к.м.н., доцент, доцент кафедры эпидемиологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: tkajdanek@mail.ru
Асылгареева Гульназ Мубаракновна – к.м.н., доцент кафедры эпидемиологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: schaichieva@mail.ru
Куватов Салават Сафыйевич – ассистент кафедры эпидемиологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3. E-mail: sks-55@mail.ru
Бронникова Надежда Дмитриевна – ассистент кафедры эпидемиологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: nadushka279@gmail.com
Шагиева Зухра Авагановна – и.о. начальника отдела эпидемиологического надзора Управления Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Республике Башкортостан. Адрес: 450054, г. Уфа, ул. Р. Зорге, д. 58. E-mail: Shagieva_ZA@02.rospotrebnadzor.ru

ЛИТЕРАТУРА

1. Бета-коронавирусы человека и их высокочувствительная детекция с помощью ПЦР и прочих методов амплификации / Р.Р. Гарафутдинов [и др.] // Биомика. – 2020. – Т.12(1). – С. 121-179.
2. Левакова, И.А. Эпидемиологическая характеристика хронических вирусных гепатитов в РФ в 1999-2009 гг. / И.А. Левакова, С.Л. Мукомолов // Инфекция и иммунитет. – 2011. – Т. 1, №3. – С. 255-262.
3. Намазова-Баранова, Л.С. COVID-19 и дети / Л.С. Намазова-Баранова, А.А. Баранов // Пульмонология. – 2020. – № 30 (5). – С. 609-628.
4. Тенденции развития эпидемического процесса вирусных гепатитов в Республике Башкортостан / Т.В. Кайданек [и др.] // Здоровье населения и среда обитания. – 2017. – № 12 (297). – С. 34-36.
5. Эпидемический процесс COVID-19 в Российской Федерации: промежуточные итоги. Сообщение 2. [Электронный ресурс] / Н.Ю. Пшеничная [и др.] // COVID19-PREPRINTS.MICROBE.RU. - 2020.URL: <https://doi.org/10.21055/preprints-3111778> (дата обращения: 01.12.2020).
6. A public health emergency of international concern over the global outbreak of novel coronavirus declared by WHO. Available at: [https://www.who.int/dg/speeches/detail/whodirectorgeneral-s-statement-on-ihf-emergency-committee-on-novel-coronavirus-\(2019-ncov\)](https://www.who.int/dg/speeches/detail/whodirectorgeneral-s-statement-on-ihf-emergency-committee-on-novel-coronavirus-(2019-ncov)).
7. Blanco-Melo D., Nilsson-Payant B.E., Liu W.-C., Uhl S., Hoagland D., Moller R., Jordan T. X., Oishi K., Panis M., Sachs D., Wang T.T., Schwartz R.E., Lim J.K., Albrecht R.A., ten Oever B.R. Imbalanced host response to SARS-CoV-2 drives development of COVID-19. *Journal pre-proof Cell Press* 2020.04.026.DOI: 10.1016/j.cell.2020.04.026.
8. Caruso D, Zerunian M, Polici M, [et al.] Chest CT Features of COVID-19 in Rome, Italy. *Radiology*. 2020;296(2):E79-E85. DOI: 0.1148/radiol.2020201237
9. Chen Z.M., Fu J.F., Shu Q. et al. Diagnosis and treatment recommendations for pediatric respiratory infection caused by the 2019 novel coronavirus. *World J. Pediatr*. 2020; 16 (3):240–246. DOI: 10.1007/s12519-020-00345-5.
10. Chia P.Y., Coleman K.K., Tan Y.K. et al. Detection of air and surface contamination by SARS-CoV-2 in hospital rooms of infected patients Singapore 2019 Novel Coronavirus Outbreak Research Team. *Nat. Commun*. 2020; 11 (1): 2800.DOI: 10.1038/s41467-020-16670-2.
11. Cui Y., Tian M., Huang D. et al. A 55-day-old female infant infected with COVID 19: Presenting with pneumonia, liver injury, and heart damage. *J. Infect. Dis*. 2020; 221(11): 1775–1781. DOI: 10.1093/infdis/jiaa113.
12. Derek K Chu, Elie A Akl, Stephanie Duda, Karla Solo, Sally Yaacoub, Holger J. Physical distancing, facemasks, and eye protection to prevent person-to-person transmission of SARS-CoV-2 and COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2020; 395: 1973–87. Published Online June 1, 2020 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31142-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31142-9).
13. Dong L., Tian J., He S. et al. Possible vertical transmission of SARS-CoV-2 from an infected mother to her newborn. *JAMA*. 2020; 323 (18): 1846–1848. DOI: 10.1001/jama.2020. 4621.
14. Gao Z, Xu Y, Sun C, et al. A Systematic Review of Asymptomatic Infections with COVID-19. *J Microbiol Immunol Infect*. 2020;10.1016/j.jmii.2020.05.001. doi:10.1016/j.jmii.2020.05.001.
15. Gemmati D., Bramanti B., Serino M.L. et al. COVID-19 and individual genetic susceptibility/receptivity: Role of ACE1/ACE2 genes, immunity, inflammation and coagulation. Might the double X-chromosome in females be protective against SARS-CoV-2 compared to the single X- chromosome in males? *Int. J. Mol. Sci*. 2020; 21 (10):3474. DOI: 10.3390/ijms21103474.
16. Hoffmann M., Kleine-Weber H., Schroeder S., Krüger N., Herrler T., Erichsen S., Schiergens T.S., Herrler G., Wu N.H., Nitsche A., Müller M.A., Drosten C., Höhlmann S. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 2020 Apr 16;181(2):271-280.e8. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052. Epub 2020 Mar 5. PMID: 32142651.
17. Holshue M.L., DeBolt C., Lindquist S. et al. First case of 2019 novel coronavirus in the United States. *N. Engl. J. Med*. 2020; 382 (10): 929–936. DOI: 10.1056/NEJMoa2001191.
18. Hosoki K, Chakraborty A, Sur S. Molecular mechanisms and epidemiology of COVID-19 from an allergist's perspective. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;S0091-6749(20)30799-5. doi:10.1016/j.jaci.2020.05.033.
19. Huff HV, Singh A. Asymptomatic transmission during the COVID-19 pandemic and implications for public health strategies. *Clin Infect Dis*. 2020; ciaa654. doi:10.1093/cid/ciaa654.
20. Ji L.N., Chao S., Wang Y.J. et al. Clinical features of pediatric patients with COVID-19: a report of two family cluster cases. *World J. Pediatr*. 2020; 16 (3): 267–270. DOI: 10.1007/s12519-020-00356-2.
21. Kam K.Q., Yung C.F., Cui L. et al. A well infant with coronavirus disease 2019 (COVID-19) with high viral load. *Clin. Infect. Dis*. 2020; 71 (15): 847–849. DOI: 10.1093/cid/ciaa201.
22. Lackey K.A., Pace R.M., Williams J.E. SARS-CoV-2 and human milk: What is the evidence? *Matern. Child Nutr*. 2020;e13032.[Preprint. Posted: 2020, May 30]. DOI: 10.1111/mcn.13032.

23. Li G., Fan Y., Lai Y., Han T., Li Z., Zhou P., Pan P., Wang W., Hu D., Liu X., Zhang Q., Wu J. Coronavirus infections and immuneresponses. *J Med Virol.* 2020;92(4):424-32 DOI: 10.1002/jmv.25685.
24. Li Y., Zhao R., Zheng S. et al. Lack of vertical transmission of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, China. *Emerg. Infect. Dis.* 2020; 26 (6): 1335–1336. DOI: 10.3201/eid2606.200287.
25. Liu W., Zhang Q., Chen J. et al. Detection of COVID-19 in children in early January 2020 in Wuhan, China. *N. Engl. J. Med.* 2020; 382 (14): 1370–1371. DOI: 10.1056/NEJMc2003717.
26. Lu Q., Shi Y. Coronavirus disease (COVID-19) and neonate: What neonatologist need to know. *J. Med. Virol.* 2020;92 (6): 564–567. DOI: 10.1002/jmv.25740.124.
27. National Health Commission of the People's Republic of China. Update on COVID-19 in China as of 24th hour on April 7, 2020. Beijing, China: National Health Commission; 2020.
28. Oran DP, Topol EJ. Prevalence of Asymptomatic SARS-CoV-2 Infection: A Narrative. *Ann Intern Med.* 2020; M20-3012. doi:10.7326/M20-301210.
29. Ou X., Liu Y., Lei X., Li P., Mi D., Ren L., Guo L., Guo R., Chen T., Hu J., Xiang Z., Mu Z., Chen X., Chen J., Hu K., Jin Q., Wang J., Qian Z. Characterization of spike glycoprotein of SARS-CoV-2. On virus entry and its immune cross-reactivity with SARS-CoV. *Nat Commun.* 2020 Mar 27;11(1):1620. doi: 10.1038/s41467-020-15562-9. PMID: 32221306.
30. Park J.Y., Han M.S., Park K.U. et al. First pediatric case of coronavirus disease 2019 in Korea. *J. Korean Med. Sci.* 2020; 35 (1): e124. DOI: 10.3346/jkms.2020.35.e124.
31. Prompetchara E, Ketloy C, Palaga T. Immune responses in COVID-19 and potential vaccines: Lessons learned from SARS and MERS epidemic. *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2020;38(1):1-9. DOI: 10.12932/AP-200220-0772.
32. Qiu H, Wu J., Hong L. et al. Clinical and epidemiological features of 36 children with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Zhejiang, China: an observational cohort study. *Lancet Infect. Dis.* 2020; 20 (6): 689–696. DOI:10.1016/S1473-3099(20)30198-5.
33. Rahimzadeh G., Noghabi M.E., Elyaderani F.K. et al. COVID-19 infection in Iranian children: A case series of 9 patients. *J. Pediatr. Rev.* 2020; 8 (2): 139–144. DOI: 10.32598/jpr.8.2.139.
34. Van Doremalen N., Bushmaker T., Morris D.H. et al. Aerosol and surface stability of SARS-CoV-2 as compared with SARS-CoV-1. *N. Engl. J. Med.* 2020; 82 (16): 1564–1567. DOI: 10.1056/NEJMc2004973.
35. Wei L, Lin J, Duan X, et al. Asymptomatic COVID-19 Patients Can Contaminate Their Surroundings: an Environment Sampling Study. *mSphere.* 2020;5(3):e00442-20. doi:10.1128/mSphere.00442-20.
36. West R., Michie S., Rubin G.J., Amlöt R. Applying principles of behavior change to reduce SARS-CoV-2 transmission. *Nat. Hum. Behav.* 2020; 4 (5): 451–459. DOI: 10.1038/s41562-020-0887-9.
37. Wölfel R., Corman V.M., Guggemos W., Seilmaier M., Zange S., Müller M.A., Niemeyer D., Jones T.C., Vollmar P., Rothe C., Hoelscher M., Bleicker T., Brünink S., Schneider J., Ehmann R., Zwirgmaier K., Drosten C., Wendtner C. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019 // *Nature.* 2020. doi: 10.1038/s41586-020-2196-x.
38. Wu Z, McGoogan JM. Asymptomatic and Pre-Symptomatic COVID-19 in China. *Infect Dis Poverty.* 2020;9(1):72. doi:10.1186/s40249-020-00679-2.
39. Xu Y., Li X., Zhu B. et al. Characteristics of pediatric SARS-CoV-2 infection and potential evidence for persistent fecal viral shedding. *Nat. Med.* 2020; 26 (4): 502–505. DOI:10.1038/s41591-020-0817-4.
40. Yang Z., Liu Y. vertical transmission of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2: A systematic review. *Am. J. Perinatol.* 2020; 37 (10): 1055–1060. DOI: 10.1055/s-0040-1712161.
41. Young B.E., Ong S.W., Kalimuddin S. et al. Epidemiologic features and clinical course of patients infected with SARS-CoV-2 in Singapore. *JAMA.* 2020; 323 (15): 1488–1494. DOI: 10.1001/jama.2020.3204.
42. Yu X, Yang R. COVID-19 transmission through asymptomatic carriers is a challenge to containment. *Influenza Other Respir Viruses.* 2020;14(4):474-475. doi:10.1111/irv.12743.
43. Zeng H., Xu C., Fan J. et al. Antibodies in infants born to mothers with COVID-19 pneumonia. *JAMA.* 2020; 323 (18): 1848–1849. DOI: 10.1001/jama.2020.4861.
44. Zhou P., Yang X., Wang X. et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature.* 2020; 579 (7798): 270–273. DOI: 10.1038/s41586-020-2012-7.
45. Zhu H., Wang L., Fang C. et al. Clinical analysis of 10 neonates born to mothers with 2019-nCoV pneumonia. *Transl. Pediatr.* 2020; 9 (1): 51–60. DOI: 10.21037/tp.2020.02.06.

REFERENCES

1. Beta –koronavirus cheloveka i ih vysokochuvstvitelnaja detekcija s pomoshh'ju PCR iprochih metod ovamplifikacii / R.R. Garafutdinov [idr.] // *Biomika.* - 2020. - T.12(1). - S. 121-179.
2. Levakova I.A. Jepidemiologicheskaja harakteristika hronicheskikh virusnyh gepatitov RFv 1999-2009 gg. / I.A. Levakova, S.L. Mukomolov // *Infekcijai immunitet.* - 2011. - T. 1. - № 3. - S. 255-262.
3. Namazova-Baranova L.S. COVID-19 i deti. / L.S. Namazova-Baranova, A.A. Baranov // *Pul'monologija.* - 2020. - № 30 (5). - S. 609–628.
4. Tendencii razvitiya jepidemicheskogo processa virusnyh gepatitov v Respublike Bashkortostan / T.V. Kajdanek [i dr.] // *Zdorov'e naseleeniya i sreda obitaniya.* - 2017. - № 12 (297). - S. 34-36.
5. Jepidemicheskij process COVID-19 v Rossijskoj Federacii: promezhutochnye itogi. Soobshhenie 2. [Elektronnyj resurs] / N.Ju. Pshenichnaja [i dr.] // *COVID19-PREPRINTS.MICROBE.RU.* - 2020. URL: <https://doi.org/10.21055/preprints-3111778> (data obrashheniya: 01.12.2020).
6. A public health emergency of international concern over the global outbreak of novel coronavirus declared by WHO. Available at: [https://www.who.int/dg/speeches/detail/whodirectorgeneral-s-statement-on-ih-er-emergency-committee-on-novel-coronavirus-\(2019-ncov\)](https://www.who.int/dg/speeches/detail/whodirectorgeneral-s-statement-on-ih-er-emergency-committee-on-novel-coronavirus-(2019-ncov)).
7. Blanco-Melo D., Nilsson-Payant B.E., Liu W.-C., Uhl S., Hoagland D., Moller R., Jordan T. X., Oishi K., Panis M., Sachs D., Wang T.T., Schwartz R.E., Lim J.K., Albrecht R.A., ten Oever B.R. Imbalanced host response to SARS-CoV-2 drives development of COVID-19. *Journal pre-proof Cell Press* 2020.04.026. DOI: 10.1016/j.cell.2020.04.026.
8. Caruso D, Zerunian M, Polici M, et al. Chest CT Features of COVID-19 in Rome, Italy. *Radiology.* 2020;296(2):E79-E85. DOI: 0.1148/radiol.2020201237
9. Chen Z.M., Fu J.F., Shu Q. et al. Diagnosis and treatment recommendations for pediatric respiratory infection caused by the 2019 novel coronavirus. *World J. Pediatr.* 2020; 16 (3):240–246. DOI: 10.1007/s12519-020-00345-5.
10. Chia P.Y., Coleman K.K., Tan Y.K. et al. Detection of air and surface contamination by SARS-CoV-2 in hospital rooms of infected patients Singapore 2019 Novel Coronavirus Outbreak Research Team. *Nat. Commun.* 2020; 11 (1): 2800. DOI: 10.1038/s41467-020-16670-2.
11. Cui Y., Tian M., Huang D. et al. A 55-day-old female infant infected with COVID 19: Presenting with pneumonia, liver injury, and heart damage. *J. Infect. Dis.* 2020; 221(11): 1775–1781. DOI: 10.1093/infdis/jiaa113.
12. Derek K Chu, Elie A Akl, Stephanie Duda, Karla Solo, Sally Yaacoub, Holger J. Physical distancing, facemasks, and eye protection to prevent person-to-person transmission of SARS-CoV-2 and COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2020; 395: 1973–87. Published Online June 1, 2020 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31142-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31142-9).
13. Dong L., Tian J., He S. et al. Possible vertical transmission of SARS-CoV-2 from an infected mother to her newborn. *JAMA.* 2020; 323 (18): 1846–1848. DOI: 10.1001/jama.2020.4621.

14. Gao Z, Xu Y, Sun C, et al. A Systematic Review of Asymptomatic Infections with COVID-19. *J Microbiol Immunol Infect.* 2020;10.1016/j.jmii.2020.05.001. doi:10.1016/j.jmii.2020.05.001.
15. Gemmati D., Bramanti B., Serino M.L. et al. COVID-19 and individual genetic susceptibility/receptivity: Role of ACE1/ACE2 genes, immunity, inflammation and coagulation. Might the double X-chromosome in females be protective against SARS-CoV-2 compared to the single X-chromosome in males? *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21 (10):3474. DOI: 10.3390/ijms21103474.
16. Hoffmann M., Kleine-Weber H., Schroeder S., Krüger N., Herrler T., Erichsen S., Schiergens T.S., Herrler G., Wu N.H., Nitsche A., Müller M.A., Drosten C., Ohlmann S. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell.* 2020 Apr 16;181(2):271-280.e8. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052. Epub 2020 Mar 5. PMID: 32142651.
17. Holshue M.L., DeBolt C., Lindquist S. et al. First case of 2019 novel coronavirus in the United States. *N. Engl. J. Med.* 2020; 382 (10): 929–936. DOI: 10.1056/NEJMoa2001191.
18. Hosoki K, Chakraborty A, Sur S. Molecular mechanisms and epidemiology of COVID-19 from an allergist's perspective. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;S0091-6749(20)30799-5. doi:10.1016/j.jaci.2020.05.033.
19. Huff HV, Singh A. Asymptomatic transmission during the COVID-19 pandemic and implications for public health strategies. *Clin Infect Dis.* 2020;ciaa654. doi:10.1093/cid/ciaa654.
20. Ji L.N., Chao S., Wang Y.J. et al. Clinical features of pediatric patients with COVID-19: a report of two family cluster cases. *World J. Pediatr.* 2020; 16 (3): 267–270. DOI: 10.1007/s12519-020-00356-2.
21. Kam K.Q., Yung C.F., Cui L. et al. A well infant with coronavirus disease 2019 (COVID-19) with high viral load. *Clin. Infect. Dis.* 2020; 71 (15): 847–849. DOI: 10.1093/cid/ciaa201.
22. Lackey K.A., Pace R.M., Williams J.E. SARS-CoV-2 and human milk: What is the evidence? *Matern. Child Nutr.* 2020;e13032. [Preprint. Posted: 2020, May 30]. DOI: 10.1111/mcn.13032.
23. Li G., Fan Y., Lai Y., Han T., Li Z., Zhou P., Pan P., Wang W., Hu D., Liu X., Zhang Q., Wu J. Coronavirus infections and immuneresponses. *J Med Virol.* 2020;92(4):424-32 DOI: 10.1002/jmv.25685.
24. Li Y., Zhao R., Zheng S. et al. Lack of vertical transmission of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, China. *Emerg. Infect. Dis.* 2020; 26 (6): 1335–1336. DOI: 10.3201/eid2606.200287.
25. Liu W., Zhang Q., Chen J. et al. Detection of COVID-19 in children in early January 2020 in Wuhan, China. *N. Engl. J. Med.* 2020; 382 (14): 1370–1371. DOI: 10.1056/NEJMc2003717.
26. Lu Q., Shi Y. Coronavirus disease (COVID-19) and neonate: What neonatologist need to know. *J. Med. Virol.* 2020;92 (6): 564–567. DOI: 10.1002/jmv.25740.124.
27. National Health Commission of the People's Republic of China. Update on COVID-19 in China as of 24th hour on April 7, 2020. Beijing, China: National Health Commission; 2020.
28. Oran DP, Topol EJ. Prevalence of Asymptomatic SARS-CoV-2 Infection: A Narrative. *Ann Intern Med.* 2020; M20-3012. doi:10.7326/M20-301210.
29. Ou X., Liu Y., Lei X., Li P., Mi D., Ren L., Guo L., Guo R., Chen T., Hu J., Xiang Z., Mu Z., Chen X., Chen J., Hu K., Jin Q., Wang J., Qian Z. Characterization of spike glycoprotein of SARS-CoV-2. On virusen tryan dits immune cross-reactivity with SARS-CoV. Version 2. *Nat Commun.* 2020 Mar 27;11(1):1620. doi: 10.1038/s41467-020-15562-9. PMID: 32221306.
30. Park J.Y., Han M.S., Park K.U. et al. First pediatric case of coronavirus disease 2019 in Korea. *J. Korean Med. Sci.* 2020; 35 (1): e124. DOI: 10.3346/jkms.2020.35.e124.
31. Prompetchara E, Ketloy C, Palaga T. Immune responses in COVID-19 and potential vaccines: Lessons learned from SARS and MERS epidemic. *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2020;38(1):1-9. DOI: 10.12932/AP-200220-0772.
32. Qiu H, Wu J., Hong L. et al. Clinical and epidemiological features of 36 children with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Zhejiang, China: an observational cohort study. *Lancet Infect. Dis.* 2020; 20 (6): 689–696. DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30198-5.
33. Rahimzadeh G., Noghabi M.E., Elyaderani F.K. et al. COVID-19 infection in Iranian children: A case series of 9 patients. *J. Pediatr. Rev.* 2020; 8 (2): 139–144. DOI: 10.32598/jpr.8.2.139.
34. Van Doremalen N., Bushmaker T., Morris D.H. et al. Aerosol and surface stability of SARS-CoV-2 as compared with SARS-CoV-1. *N. Engl. J. Med.* 2020; 82 (16): 1564–1567. DOI: 10.1056/NEJMc2004973.
35. Wei L, Lin J, Duan X, et al. Asymptomatic COVID-19 Patients Can Contaminate Their Surroundings: an Environment Sampling Study. *mSphere.* 2020;5(3):e00442-20. doi:10.1128/mSphere.00442-20.
36. West R., Michie S., Rubin G.J., Amlöt R. Applying principles of behavior change to reduce SARS-CoV-2 transmission. *Nat. Hum. Behav.* 2020; 4 (5): 451–459. DOI: 10.1038/s41562-020-0887-9.
37. Wölfel R., Corman V.M., Guggemos W., Seilmaier M., Zange S., Müller M.A., Niemeyer D., Jones T.C., Vollmar P., Rothe C., Hoelscher M., Bleicker T., Brünink S., Schneider J., Ehmann R., Zwirgmaier K., Drosten C., Wendtner C. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019 // *Nature.* 2020. doi: 10.1038/s41586-020-2196-x.
38. Wu Z, McGoogan JM. Asymptomatic and Pre-Symptomatic COVID-19 in China. *Infect Dis Poverty.* 2020;9(1):72. doi:10.1186/s40249-020-00679-2.
39. Xu Y., Li X., Zhu B. et al. Characteristics of pediatric SARS-CoV-2 infection and potential evidence for persistent fecal viral shedding. *Nat. Med.* 2020; 26 (4): 502–505. DOI: 10.1038/s41591-020-0817-4.
40. Yang Z., Liu Y. vertical transmission of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2: A systematic review. *Am. J. Perinatol.* 2020; 37 (10): 1055–1060. DOI: 10.1055/s-0040-1712161.
41. Young B.E., Ong S.W., Kalimuddin S. et al. Epidemiologic features and clinical course of patients infected with SARS-CoV-2 in Singapore. *JAMA.* 2020; 323 (15): 1488–1494. DOI: 10.1001/jama.2020.3204.
42. Yu X, Yang R. COVID-19 transmission through asymptomatic carriers is a challenge to containment. *Influenza Other Respir Viruses.* 2020;14(4):474-475. doi:10.1111/irv.12743.
43. Zeng H., Xu C., Fan J. et al. Antibodies in infants born to mothers with COVID-19 pneumonia. *JAMA.* 2020; 323 (18):1848–1849. DOI: 10.1001/jama.2020.4861.
44. Zhou P., Yang X., Wang X. et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature.* 2020; 579 (7798): 270–273. DOI: 10.1038/s41586-020-2012-7.
45. Zhu H., Wang L., Fang C. et al. Clinical analysis of 10 neonates born to mothers with 2019-nCoV pneumonia. *Transl. Pediatr.* 2020; 9 (1): 51–60. DOI: 10.21037/tp.2020.02.06.

В.В. Викторов, С.Г. Ахмерова,
Г.Я. Хисматуллина, Э.М. Назарова, А.Г. Имельбаева
**О ПОВЫШЕНИИ КВАЛИФИКАЦИИ ВРАЧЕЙ И ПРОВИЗОРОВ
В УСЛОВИЯХ ПАНДЕМИИ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19**
*ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Уфа*

В статье представлена организация повышения квалификации врачей и провизоров на базе Института дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России в условиях распространения новой коронавирусной инфекции COVID-19.

Изменения в организации образовательного процесса предусматривают по возможности переход на дистанционные образовательные технологии и электронное обучение, он-лайн-контроль знаний и доступных практических навыков. Учитывая, что многие навыки, необходимые в профессиональной деятельности врача, невозможно отработать в он-лайн-режиме, переход на удаленный формат обучения требует разработки нового дизайна преподавания, оптимального соотношения между дистанционной и очной частями обучения. Очно практические занятия проводятся на базе симуляционных центров и на клинических базах с учетом противоэпидемических требований.

Дополнительно разработаны программы по тематике диагностики, лечения и профилактики новой коронавирусной инфекции. По данным программам проведено 115 циклов, обучено 15237 специалистов из 83 регионов Российской Федерации. Реализуются программы для школьных медицинских инспекторов и лиц с немедицинским образованием, в том числе для медицинских инспекторов – сотрудников предприятий и организаций Республики Башкортостан, осуществляющих контроль за соблюдением санитарно-эпидемиологических требований.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция COVID-19, повышение квалификации врачей и провизоров, дополнительное профессиональное образование.

V.V. Viktorov, S.G. Akhmerova, G.Ya. Khismatullina, E.M. Nazarova, A.G. Imelbaeva
**ABOUT ADVANCING THE QUALIFICATION OF DOCTORS AND PHARMACISTS
UNDER THE PANDEMIC OF NEW CORONAVIRUS INFECTION COVID-19**

The article presents the organization of advanced training for doctors and pharmacists on the basis of the Institute of Continuing Professional Education of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Bashkir State Medical University» of the Russian Ministry of Health in the context of the spread of the new coronavirus infection COVID-19.

Changes in the organization of the educational process provide, if possible, a transition to distance educational technologies and e-learning, online control of knowledge and available practical skills. Considering that many of the skills required in the professional activity of a doctor cannot be practiced online, the transition to a remote training format requires the development of a new teaching design, an optimal balance between distance and face-to-face training. Full-time practical classes are conducted on the basis of simulation centers, clinical bases, taking into account anti-epidemic requirements.

Additionally, programs have been developed for the diagnosis, treatment and prevention of new coronavirus infection. According to these programs, 115 cycles were carried out, 15,237 specialists from 83 regions of the Russian Federation were trained. Programs are being implemented for school medical inspectors, for people with non-medical education, including medical inspectors - employees of enterprises and organizations of the Republic of Bashkortostan who monitor compliance with sanitary and epidemiological requirements.

Key words: new coronavirus infection COVID-19, advanced training of doctors and pharmacists, additional professional education.

Распространение новой коронавирусной инфекции COVID-19 (далее – коронавирусная инфекция) повлияло на все сферы жизнедеятельности как отдельного человека, так и общества в целом [13,14]. В значительной мере затронуло систему образования, в том числе и медицинского [12].

В условиях самоизоляции и проведения ограничительных противоэпидемических мероприятий наиболее простым и логичным представлялся переход на систему дистанционного обучения [2,4].

Использование дистанционного обучения в медицинском образовании на протяжении ряда лет является предметом многочисленных дискуссий, в которых выражаются мнения от явной его поддержки до полного неприятия [1,3,5,6,15].

Несмотря на то, что все дополнительные профессиональные программы (далее – программы), как правило, предусматривают

дистанционные образовательные технологии и электронное обучение, однако многие навыки, необходимые в профессиональной деятельности врача, невозможно отработать в он-лайн-режиме на симуляторах и тренажерах.

В соответствии с приказами по ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России (далее – БГМУ) о введении противоэпидемических мероприятий были приняты распоряжения по Институту дополнительного профессионального образования БГМУ (далее – ИДПО БГМУ) [9,10].

В данных распоряжениях указывалось об особенностях организации учебного процесса по дополнительным профессиональным программам профессиональной переподготовки и повышения квалификации в условиях предупреждения распространения новой коронавирусной инфекции.

Данные распоряжения предусматривали:

– по возможности переход на дистанционные образовательные технологии и электронное обучение в части освоения теоретических разделов дисциплин, отработки доступных практических навыков;

– проведение практических занятий на базе симуляционных центров и клинических базах с учетом противоэпидемических требований;

– внесение в учебные планы программ разделов по коронавирусной инфекции COVID-2019;

– разработка отдельных новых специальных программ по диагностике, лечению, профилактике коронавирусной инфекции COVID-2019.

В настоящее время обучение специалистов происходит с использованием дистанционных образовательных технологий и электронного обучения на платформах Microsoft teams, pmo.bashgmu.ru (врачебный портал БГМУ), Zoom, edu.rosminzdrav.ru.

Для преподавателей, работающих в ИДПО БГМУ, дистанционное обучение не является новой формой организации учебного процесса, так как обучение специалистов в системе непрерывного медицинского и фармацевтического образования предусматривает он-лайн-освоение некоторых разделов.

Однако переход на удаленный формат обучения потребовал разработки нового дизайна преподавания, новых подходов к логистике проведения занятий и контролирующим мероприятиям, определения тематик, выносимых на он-лайн-освоение, и оптимального соотношения между дистанционной и очной частями обучения.

На базе ИДПО БГМУ сложившейся практикой стало использование телекоммуникационных технологий и видеоконференцсвязи для проведения вебинаров, конференций, видеолекций, он-лайн-семинаров, он-лайн-мастер-классов, он-лайн-тренингов, а также для контроля знаний обучающихся.

Все эти формы организации учебных занятий были спроектированы на все имеющиеся программы.

Более широкого внедрения потребовало использование он-лайн-тренингов. Для формирования у обучающихся практических навыков используются современные тренажеры, симуляторы, стандартизованные пациенты. Преподаватели клинических кафедр и сотрудники симуляционных центров (центров практических навыков на базе Клиники БГМУ и на базе объединенного симуляционно-аккредитационного центра) разработали видеоматериалы с пошаго-

вой инструкцией и алгоритмами оказания медицинской помощи при критических состояниях в типичных ситуациях.

Формат он-лайн-тренингов также используется преподавателями клинических кафедр для контроля освоения обучающимися пройденного материала.

Однако распространение коронавирусной инфекции требует навыков работы, диагностики, лечения, транспортировки пациентов в условиях повышенной опасности. Восстребованы такие навыки, как оказание экстренной помощи, интубация, искусственная вентиляция легких, КТ- и УЗ-диагностика и пр. Отработка подобных навыков в он-лайн-режиме практически невозможна.

Очное обучение врачей осуществляется с максимальным соблюдением противоэпидемических мер на доступных клинических базах и на базе двух центров практических навыков БГМУ.

Группы обучающихся разделяются на подгруппы численностью не более 5 человек. К обучению не допускаются обучающиеся с повышенной температурой и другими симптомами респираторных и вирусных заболеваний. Каждые два часа проводится тщательная санитарная уборка и проветривание учебных помещений, в коридорах и учебных помещениях расположены диспенсеры с антисептиком и мылом для рук, каждый обучающийся должен иметь маску или респиратор, перчатки, сменную обувь. Те же требования распространяются и на профессорско-преподавательский состав БГМУ.

В целях скорейшей подготовки специалистов к работе в новых условиях во все учебные планы программ были включены разделы по коронавирусной инфекции.

Разработаны новые программы для подготовки специалистов к работе в условиях распространения коронавирусной инфекции.

Разработаны и размещены на Портале непрерывного медицинского и фармацевтического образования 43 программы, продолжительностью 36 часов, по вопросам профилактики, диагностики и лечения новой коронавирусной инфекции COVID-19. Из них 39 программ для специалистов с высшим медицинским образованием, 4 программы для специалистов со средним медицинским образованием.

Для врачей и среднего медицинского персонала, находящихся на сменах в инфекционных госпиталях для пациентов с подозрением на коронавирусную инфекцию и подтвержденным диагнозом в госпиталях COVID-19 или находящихся в медицинских организациях, в

которых введен карантинный режим, были открыты адресные циклы повышения квалификации и проводилось специальное обучение.

За полгода по программам, разработанным по тематике диагностики, лечения и профилактики новой коронавирусной инфекции, проведено 115 циклов. Обучено 15237 специалистов, из них 2682 специалиста со средним медицинским образованием, 404 ординатора, 692 обучающихся в БГМУ по программам специалитета, 364 сотрудника БГМУ.

Расширена география обучающихся: на циклах проучены специалисты из 83 регионов Российской Федерации, в том числе из Республики Башкортостан – 11107 человек, из других регионов – 4130 человек.

Разработанные программы постоянно актуализируются как в плане учета изменений

в действующем законодательстве Российской Федерации, так и нормативных законодательных документов и информационных материалов Министерства здравоохранения Российской Федерации, Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, в том числе методических рекомендаций по профилактике, диагностике и лечению коронавирусной инфекции, а также действующих санитарно-эпидемиологических правил и требований.

К реализации программ привлечены преподаватели 25 кафедр БГМУ и преподаватели медицинского колледжа.

Участие структурных подразделений БГМУ в реализации программ по вопросам профилактики, диагностики и лечения коронавирусной инфекции представлено в таблице.

Таблица

Участие структурных подразделений БГМУ в реализации программ по вопросам профилактики, диагностики и лечения новой коронавирусной инфекции COVID-19

Кафедра	Количество циклов	Количество слушателей
Медицинский колледж	6	2684
Терапии и общей врачебной практики с курсом гериатрии ИДПО	6	1895
Анестезиологии и реаниматологии с курсом ИДПО	7	1538
Общественного здоровья и организации здравоохранения ИДПО	11	1472
Скорой помощи, медицины катастроф с курсами термической травмы и трансфузиологии ИДПО	7	1391
Факультетской педиатрии с курсами педиатрии, неонатологии и симуляционным центром ИДПО	9	1295
Инфекционных болезней с курсом ИДПО	5	854
Поликлинической терапии с курсом ИДПО	6	555
Педиатрии с курсом ИДПО	5	431
Лабораторной диагностики ИДПО	5	383
Онкологии с курсами онкологии и патологической анатомии ИДПО	4	380
Терапии и сестринского дела с уходом за больными (обучение студентов БГМУ)	3	291
Общей хирургии с курсом лучевой диагностики ИДПО	2	265
Фармации ИДПО	5	229
Госпитальной терапии №2	5	229
Дерматовенерологии с курсами дерматовенерологии и косметологии ИДПО	2	226
Акушерства и гинекологии с курсом ИДПО	2	219
Внутренних болезней	2	189
Психиатрии и наркологии с курсом ИДПО	2	145
Терапии и профессиональных болезней с курсом ИДПО	4	140
Кардиологии и функциональной диагностики ИДПО	3	92
Урологии с курсом ИДПО	2	90
Лучевой диагностики и лучевой терапии, ядерной медицины и радиотерапии с курсом ИДПО	3	84
Госпитальной терапии №1	1	63

Помимо обучения врачей и среднего медицинского персонала на кафедре гигиены с курсом медико-профилактического дела ИДПО и кафедре эпидемиологии были разработаны специальные программы для лиц с немедицинским образованием.

Программа «Санитарно-эпидемический режим при распространении коронавирусной инфекции» продолжительностью от 6 до 36 часов, разработана и реализуется в нескольких вариантах:

– для сотрудников медицинских организаций с немедицинским образованием, обучение рассчитано на административный со-

став, регистраторов, охранников, работников гардеробных, водителей и др.;

– для населения: контактных лиц и лиц, находящихся в самоизоляции;

– для студентов-старшекурсников, ординаторов БГМУ, обучающихся медицинских колледжей, подведомственных Минздраву Республики Башкортостан при подготовке их к работе в качестве медицинских инспекторов в общеобразовательных организациях Республики Башкортостан [11].

Деятельность медицинских инспекторов основана на поручениях Правительства Республики Башкортостан в целях контроля в

общеобразовательных организациях Республики Башкортостан соблюдения санитарно-эпидемиологических требований и социальной дистанции, обучения учителей и других сотрудников школ профилактике коронавирусной инфекции. По программе обучено более 1500 человек. Медицинские инспекторы направлялись в школы с числом обучающихся не менее 300 человек. Всего было охвачено 465 школ Республики Башкортостан;

– для медицинских инспекторов – сотрудников предприятий и организаций Республики Башкортостан (с медицинским или немедицинским образованием), осуществляющих контроль за соблюдением санитарно-эпидемиологических требований. Функционал медицинских инспекторов на предприятиях и в организациях внедрен по инициативе Главы Республики Башкортостан Р.Ф. Хабирова. На официальном сайте БГМУ размещен образовательный контент и он-лайн-курс обучения «Медицинский инспектор». В настоящее время зафиксировано 44775 просмотров лекционных занятий. Для он-лайн-обучения зарегистрированы 24918 человек.

Существенное изменение произошло в планировании деятельности ИДПО БГМУ внес мораторий на выдачу сертификатов специалистов и свидетельств об аккредитации специалистов [7].

До 14 апреля 2020 г. выдан 2021 сертификат. С 15 апреля 2020 г. прошли обучение 900 специалистов без выдачи сертификатов. С 29 сентября 2020 г. возобновились проведение сертификационных экзаменов и выдача сертификатов [8]. Сертификационные экзамены принимаются не только у специалистов, окончивших обучение осенью 2020 года, но и у специалистов, проучившихся с апреля по октябрь 2020 г.

Таким образом, на фоне распространения новой коронавирусной инфекции COVID-2019 в БГМУ продемонстрирована возможность успешной организации учебного процесса по повышению квалификации и профессиональной переподготовке специалистов в сфере здравоохранения. Осуществлен переход на дистанционные образовательные технологии и электронное обучение в части освоения теоретических разделов дисциплин. Практические занятия проводятся на базе симуляционных центров и на клинических базах с учетом противоэпидемических требований. В учебные планы дополнительных профессиональных программ внесены разделы по коронавирусной инфекции COVID-2019, разработаны новые программы по диагностике, лечению, профилактике коронавирусной инфекции, в том числе для специалистов с немедицинским образованием.

Сведения об авторах статьи:

Викторов Виталий Васильевич – д.м.н., профессор, проректор по региональному развитию здравоохранения, директор ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: idpo@bashgmu.ru. ORCID: 0000-0001-5260-2319

Ахмерова Светлана Герценовна – д.м.н., профессор кафедры общественного здоровья и организации здравоохранения ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: organizatorz@bk.ru

Хисматуллина Гюльназ Ягафаровна – к.м.н., доцент, заместитель директора ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. ORCID: 0000-0002-0590-8443.

Назарова Эльмира Муратовна – к.м.н., доцент, заместитель директора ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. ORCID: 0000-0002-1160-7241.

Имельбаева Альбина Гайнулловна – к.м.н., доцент, заместитель директора ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

ЛИТЕРАТУРА

1. Авачева, Т.Г. Формирование информационных компетенций студентов медицинского университета с применением технологий электронного обучения / Т.Г. Авачева, Э.А. Кадырова // Медицинское образование и профессиональное развитие. – 2018. – Т. 32, № 2. – С. 102-111.
2. Алексеева, А.Ю. Медицинское образование в период пандемии COVID-19: проблемы и пути решения / А.Ю. Алексеева, З.З. Балкизов // Медицинское образование и профессиональное развитие. – 2020. – Т. 11, № 2. – С. 8-24.
3. Гарас, Н.Н. Роль дистанционных элементов обучения в преподавании клинических дисциплин в медицинском вузе / Н.Н. Гарас // Смоленский медицинский альманах. – 2016. – № 2. – С. 72-75.
4. Медицинский вуз в условиях пандемии COVID-19: новые вызовы и выученные уроки / К.Р. Амлаев [и др.] // Медицинское образование и профессиональное развитие. – 2020. – Т. 11, № 3. – С. 176-185.
5. Медицинский университет XXI века: единство традиций и новаций / В.Н. Павлов [и др.] // Высшее образование сегодня. – 2018. – №4. – С. 40-50.
6. Митрофанова, К.А. Дистанционные образовательные технологии в медицинском университете для обучения иностранному языку / К.А. Митрофанова // Дистанционное и виртуальное обучение. – 2015. – Т. 102, № 12. – С. 11-21.
7. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 16.04.2020 № 327н «Об особенностях допуска физических лиц к осуществлению медицинской деятельности и (или) фармацевтической деятельности без сертификата специалиста или свидетельства об аккредитации специалиста и (или) по специальностям, не предусмотренным сертификатом специалиста, или свидетельством об аккредитации специалиста».
8. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 24.08.2020 № 890н «О признании утратившим силу пункта 2 приказа Министерства здравоохранения Российской Федерации от 14 апреля 2020 г. № 327н «Об особенностях допуска физических лиц к осуществлению медицинской и (или) фармацевтической деятельности без сертификатов специалиста или свидетельства об аккредитации специалиста и (или) по специальностям, не предусмотренным сертификатом специалиста, или свидетельством об аккредитации специалиста».

9. Распоряжение ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России от 17.03.2020 г. № 18 «Об изменениях в организации учебного процесса по дополнительным профессиональным программам в ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России в условиях предупреждения распространения новой коронавирусной инфекции COVID 2019».
10. Распоряжение ИДПО БГМУ от 27.03.2020 г. № 20 «Об изменениях в организации учебного процесса по дополнительным профессиональным программам профессиональной переподготовки в ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России в условиях предупреждения распространения новой коронавирусной инфекции COVID-2019».
11. Совместный приказ Министерства здравоохранения Республики Башкортостан и Министерства образования и науки Республики Башкортостан от 18.08.2020 №1289-Д/822 «Об организации проведения практической подготовки обучающихся по образовательным программам медицинского и фармацевтического образования в общеобразовательных организациях Республики Башкортостан».
12. Современные проблемы медицинского образования как угроза национальной безопасности России / А.В. Балахонов [и др.] // Национальная безопасность и стратегическое планирование. – 2020. – Т. 29, № 1. – С. 40-46.
13. Спасенников, Б.А. Пандемия COVID-19: некоторые уроки / Б.А. Спасенников // Бюллетень Национального научно-исследовательского института общественного здоровья имени Н.А. Семашко. – 2020. – № 4. – С. 52-57.
14. Тимербулатов, В.М. Здравоохранение во время и после пандемии COVID 2019 / В.М. Тимербулатов, М.В. Тимербулатов // Вестник Академии наук Республики Башкортостан. – 2020. – Т. 35, № 2 (98). – С. 77-86.
15. Токмакова, С.И. Опыт дистанционного обучения студентов стоматологического факультета в условиях пандемии COVID-19 [Электронный ресурс] / С.И. Токмакова, О.В. Бондаренко, Ю.В. Луницына // Современные проблемы науки и образования. – 2020. – № 3.; URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=29772> (дата обращения: 30.11.2020).

REFERENCES

1. Avacheva, T.G. Formation of information competencies of students of a medical university using e-learning technologies / T.G. Avacheva, E.A. Kadyrova // Medical education and professional development. - 2018. - Т. 32, No. 2. - S. 102-111. (In Russ)
2. Alekseeva, A.Yu. Medical education during the COVID-19 pandemic: problems and solutions / A.Yu. Alekseeva, Z.Z. Balkizov // Medical education and professional development. - 2020. - Т. 11, No. 2. - S. 8-24. (In Russ)
3. Garas, N.N. The role of distance learning elements in teaching clinical disciplines in a medical university / N.N. Garas // Smolensk Medical Almanac. - 2016. - No. 2. - P. 72-75. (In Russ)
4. Medical university in the context of the COVID-19 pandemic: new challenges and lessons learned / K.R. Amlaev [and others] // Medical education and professional development. - 2020. - Т. 11, No. 3. - S. 176-185. (In Russ)
5. Medical University of the XXI century: the unity of traditions and innovations / V.N. Pavlov [and others] // Higher education today. - 2018. - No. 4. - S. 40-50. (In Russ)
6. Mitrofanova, K.A. Distance educational technologies at a medical university for teaching a foreign language / K.A. Mitrofanova // Distance and virtual learning. - 2015. - Т. 102, No. 12. - S. 11-21. (In Russ)
7. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated 04.16.2020 No. 327n «On the specifics of admitting individuals to carry out medical activities and (or) pharmaceutical activities without a specialist certificate or a certificate of accreditation of a specialist and (or) in specialties not provided for by a specialist certificate or a certificate of accreditation of a specialist». (In Russ)
8. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of August 24, 2020 No. 890n «On invalidating clause 2 of the order of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 327n of April 14, 2020 «On the specifics of admitting individuals to carry out medical and (or) pharmaceutical activities without certificates specialist or certificates of accreditation of a specialist and (or) in specialties not provided for by a certificate of a specialist or a certificate of accreditation of a specialist». (In Russ)
9. Order of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education BSMU of the Ministry of Health of Russia dated March 17, 2020. No. 18 «On changes in the organization of the educational process for additional professional programs at the FSBEI HE BSMU of the Ministry of Health of Russia in the context of preventing the spread of the new coronavirus infection COVID 2019». (In Russ)
10. Order of IDPO BSMU dated March 27, 2020 No. 20 «On changes in the organization of the educational process for additional professional professional retraining programs at the FSBEI HE BSMU of the Ministry of Health of Russia in the context of preventing the spread of the new coronavirus infection COVID-2019». (In Russ)
11. Joint order of the Ministry of Health of the Republic of Bashkortostan, the Ministry of Education and Science of the Republic of Bashkortostan dated 18.08.2020 No. 1289-D / 822 «On the organization of practical training of students in educational programs of medical and pharmaceutical education in educational institutions of the Republic of Bashkortostan». (In Russ)
12. Modern problems of medical education as a threat to the national security of Russia / A.V. Balakhonov [and others] // National Security and Strategic Planning. - 2020. - Т. 29, No. 1. - S. 40-46. (In Russ)
13. Spasennikov, B.A. Pandemic COVID-19: some lessons / B.A. Spasennikov // Bulletin of the National Research Institute of Public Health named after N.A. Semashko. - 2020. - No. 4. - P. 52-57. (In Russ)
14. Timerbulatov, V.M. Healthcare during and after the COVID 2019 pandemic / V.M. Timerbulatov, M.V. Timerbulatov // Bulletin of the Academy of Sciences of the Republic of Bashkortostan. – 2020. – Volume 35. No 2 (98). – S. 77-86. (In Russ)
15. Tokmakova, S.I. The experience of distance learning of students of the Faculty of Dentistry in the context of the COVID-19 pandemic [Electronic resource] / S.I. Tokmakova, O. V. Bondarenko, Yu.V. Lunitsyna // Modern problems of science and education. - 2020. - No. 3.; URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=29772> (date of access: 30.11.2020). (In Russ)

УДК 616.98:578.834.1-07-08-036

© Коллектив авторов, 2021

А.А. Набиева, Б.А. Бакиров,
Г.Я. Хисматуллина, Н.Д. Алляров, Э.И. Утяшев
**КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ
С НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ**
*ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Уфа*

Проведен анализ клинико-лабораторных данных 790 пациентов с новой коронавирусной инфекцией на базе Клиники БГМУ с апреля по июль 2020 года. Значимых отличий по возрасту и полу не выявлено. Сопутствующая патология выявлена у 400 пациентов (50,63%). Более 50% пациентов имели избыточную массу тела и сопутствующие заболевания. Выпущенных пациентов с улучшением было 758 (96,0%), летальных исходов – 32 (4,0%). Средняя длительность госпитализации

составила 12,4 дня. Инвазивная вентиляция легких (ИВЛ) проведена 66 пациентам. У всех пациентов исследован общий анализ крови, анализ биохимических показателей и системы гемостаза. Показатели сывороточного железа снижены у большинства больных. У всех пациентов выявлен высокий уровень С-реактивного белка, причем у неживших пациентов уровень СРБ был выше, чем у выживших, что коррелирует с тяжестью течения заболевания. Уровень лактатдегидрогеназы (ЛДГ) был высоким у всех пациентов. В группе неживших пациентов и пациентов, находящихся на ИВЛ, гиперкоагуляция была более выражена. Летальность у пациентов с ожирением составила 5,8% против 3,4% без ожирения.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция, выживаемость, гиперкоагуляция.

A.A. Nabieva, B.A. Bakirov,
G.Ya. Khismatullina, N.D. Allayarov, E.I. Utyashev
**CLINICAL AND LABORATORY CHARACTERISTICS
OF PATIENTS WITH A NEW CORONAVIRUS INFECTION**

An analysis of the clinical and laboratory data of 790 patients with a new coronavirus infection was carried out at the Clinic of the Bashkir State Medical University from April to July 2020. No significant differences in age and gender were found. Concomitant pathology was detected in 400 patients (50.63%). More than 50% of patients were overweight and had associated diseases. There were 758 (96.0%) discharged patients with improvement and 32 (4.0%) deaths. The average length of hospitalization was 12.4 days. Treatment with invasive ventilation was given to 66 patients. All patients underwent a general blood test, analysis of biochemical parameters and hemostasis system. Serum iron levels are reduced in all patients. All patients showed a high level of C-reactive protein, and in those who did not survive, the level of CRP was higher than in those who survived, which correlates with the severity of the course. The LDH level was high in all groups of patients. In the group of patients who did not survive and on mechanical ventilation, hypercoagulation was more pronounced. Mortality in obese patients was 5.8% versus 3.4% without obesity.

Key words: novel coronavirus infection, survival, hypercoagulability.

В начале декабря 2019 года в городе Ухане, столице провинции Хубэй Китайской Народной Республики были выявлены первые случаи пневмонии неизвестного происхождения [3]. Был идентифицирован новый патоген – РНК бета-коронавирус, в настоящее время известен как тяжелый острый респираторный синдром коронавируса 2 (SARS-CoV-2) [5,12]. Пациенты инфицировались как в больницах, так и в семейных очагах [2,4,6,7,10]. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) в связи с коронавирусной болезнью 2019 (COVID-19) объявила чрезвычайную ситуацию международного значения [9].

COVID-19 – заболевание, характеризующееся пневмонией и острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС), сепсисом и в конечном итоге возникновением полиорганной недостаточности. Инфекционные иммунные элементы поражают главным образом легкие, что приводит к развитию дыхательной недостаточности. Однако в патологический процесс вовлекается множество других органов и систем различной степени поражения. Ряд авторов описывают сердечно-сосудистые и тромботические события наряду с тромбоэмболией легочной артерии, диссеминированным внутрисосудистым свертыванием (ДВС), печеночной, сердечной и почечной недостаточностью [1,11]. Кроме того, имеет место прямое вирусное повреждение эндотелиальных клеток, потенциально способствующее осложнениям со стороны системы крови и сосудов [8]. Предполагается, что при COVID-19 кроме классического представления о легочном иммунном воспалении необходимо учитывать патологию системы крови с гипоксией и нарушением регуляции метаболизма железа. В целом при COVID-19 проис-

ходит нарушение биохимических путей из-за множественных взаимодействующих уровней вирусной атаки. Несмотря на признанную роль иммунновоспалительных процессов в патофизиологии данного заболевания, изменение гемоглобина, гипоксемия и дисметаболизм железа представляют собой дополнительные ключевые факторы, которые необходимо исследовать в рамках диагностического и терапевтического подхода.

Материал и методы

Проведен ретроспективный анализ 790 пациентов с COVID-19, получавших лечение в ковид-госпитале Клиники БГМУ с апреля по июль 2020 года. Критериями включения в исследование были пациенты с установленным диагнозом новая коронавирусная инфекция, подтвержденным данными ПЦР-анализа назофарингеального мазка при их госпитализации и пневмонией по данным компьютерной томографии органов грудной клетки. Пациенты проанализированы по полу, возрасту, индексу массы тела (ИМТ), сопутствующим заболеваниям, длительности инфекции до поступления в стационар, а также лабораторных данных (общий анализ и биохимический анализ крови, коагулограмма), длительности стационарного лечения и исходов заболевания.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась в операционной среде Windows XP с использованием статистической программы "Statistica 6.0". Качественные и пороговые различия анализировали по критерию χ^2 Пирсона. Значимость количественных различий между группами больных оценивали по критерию Манна–Уитни.

Результаты

Распределение пациентов по полу: женщин – 442 (55,9%), мужчин – 348 (44,1%).

Средний возраст женщин и мужчин – 55,19 и 51,59 года соответственно. Летальных исходов было 32 (4,0%) случая, выписаны с выздоровлением 758 (96,0%) пациентов.

Проведен анализ пациентов с учетом индекса массы тела (ИМТ). Избыточный вес и различная степень ожирения выявлены у 435 пациентов (55,06%) (табл. 1). Сопутствующая патология выявлены у 400 пациентов (50,63%). Женщин с сопутствующей патологией – 234, мужчин – 166 человек. У больных

с момента появления симптомов до госпитализации в среднем прошло 7,5 дня. Средняя длительность госпитализации составила 12,45 дня. На искусственной вентиляции легких (ИВЛ) находились 66 человек, из них 34 женщины и 32 мужчины. Средняя длительность нахождения на ИВЛ составляет 5,14 дня. Из 66 находящихся на ИВЛ 39 пациентов имели сопутствующие заболевания (59,1%). Летальность пациентов с ожирением составила 5,8% против 3,4% без ожирения.

Таблица 1

Показатель ИМТ		Количество пациентов
ИМТ < 18.5:	Ниже нормального веса	7 (1,2%)
ИМТ ≥ 18.5 и < 25:	Нормальный вес	141 (24,19%)
ИМТ ≥ 25 и < 30:	Избыточный вес	210 (36,02%)
ИМТ ≥ 30 и < 35:	Ожирение I степени	149 (25,56%)
ИМТ ≥ 35 и < 40:	Ожирение II степени	46 (7,89%)
ИМТ ≥ 40:	Ожирение III степени	30 (5,15%)

Проведен анализ показателей общего анализа крови, биохимических показателей и показателей гемостаза у выживших пациентов, лиц с летальным исходом и пациентов, длительно находившихся на ИВЛ. Анализ данных показал повышение уровня фибрино-

гена, Д-димера, РФМК, СРБ, ЛДГ и глюкозы в крови у невыживших пациентов и находящихся на ИВЛ. Выявлено снижение уровня сывороточного железа у всех пациентов, который восстанавливался самостоятельно при стабилизации состояния пациента (табл. 2).

Таблица 2

Показатель	Выжившие (n=758)	Невыжившие (n=32)	Находящиеся на ИВЛ (n=66)	
СРБ, мг/л	Поступление	39,6	42,8	44,9
	Выписка	26,4	57,2	25,4
Сывороточное железо, мкмоль/л	Поступление	9,7	8,01	8,1
	Выписка	17,8	19,1	14,5
ЛДГ, Ед/л	Поступление	402,8	503,7	419,2
	Выписка	454,4	565	407,5
Глюкоза, ммоль/л	Поступление	8,8	4,9	16,3
	Выписка	8,4	11,7	7,1
Д-димер, нг/мл	Поступление	681,7	1361,8	832,4
	Выписка	771,4	-	783,3
РФМК	Поступление	11,7	-	44,1
	Выписка	6,7	7,4	6,8
Фибриноген	Поступление	6,2	10,2	16,9
	Выписка	3,6	3,8	3,5

Обсуждение

На основании полученных данных отличий между полом и возрастом пациентов не выявлено. Более половины пациентов имели избыточную массу тела и сопутствующие заболевания на момент поступления. Необходимо учитывать, что наличие метаболического синдрома у пациента усугубляет гиперкоагуляцию на фоне новой коронавирусной инфекции.

Анализ лабораторных показателей подтверждает данные других исследователей о прямой корреляционной связи гиперкоагуляции на фоне новой коронавирусной инфекции с тяжестью состояния пациента. Уровень сывороточного железа снижен у всех пациентов в дебюте заболевания, что подтверждает

необходимость вируса в железе для репликации в клетки хозяина. Уровень сывороточного железа восстанавливается по мере эрадикации вируса и выздоровления пациента.

У всех пациентов выявлен высокий уровень С-реактивного белка, причем у невыживших пациентов его уровень был выше по завершению терапии, что коррелирует с тяжестью течения. Уровень ЛДГ был высоким у всех групп пациентов, что подтверждает возможный механизм гемолиза при коронавирусной инфекции и вовлечения системы комплимента в патогенез заболевания.

Выводы

Необходимо дальнейшее изучение особенностей течения новой коронавирусной инфекции COVID-19 с учетом появления ранних

симптомов заболевания, терапии, начатой на амбулаторном этапе до госпитализации в стационар и определения клинико-лабораторных маркеров тяжести заболевания. Учитывая сложный патогенез заболевания, приводящего к выраженным тромботическим осложнениям,

со стремительным развитием клинической картины цитокинового шторма, острым респираторным дистресс- синдромом и патологией системы комплимента, должны быть четко определены этапы заболевания в соответствии с клиническими рекомендациями.

Сведения об авторах статьи:

Набиева Алина Артуровна – врач-ординатор кафедры госпитальной терапии №2 ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: Alin4ik.nabieva@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-2079-1503.
Бакиров Булат Ахатович – д.м.н., профессор, завкафедрой госпитальной терапии №2 ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: bakirovb@gmail.com. ORCID: 0000-0002-3297-1608.
Хисматуллина Гульназ Ягофаровна – к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии №2 ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: slasg@mail.ru. ORCID: 0000-0002-0590-8443.
Аллаяров Наиль Динисламович – зав. приемным отделением Клиники БГМУ, врач-хирург. Адрес: 450096, г. Уфа, ул. Шафиева, 2. E-mail: allayarovnd@gmail.com.
Утяшев Эдвард Ильдарович – клинический ординатор ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: edwardsky457@gmail.com.

ЛИТЕРАТУРА

1. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster/ JF. Chan [et al.] // *Lancet*. – 2020. – Vol. 395, №10223. – P.514-523.
2. Anovel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019/ N. Zhu [et al.]// *N Engl J Med*. – 2020. – №382. – P.727-733.
3. COVID-19 and thrombotic or thromboembolic disease: implications for prevention, antithrombotic therapy, and follow-up /B.Bikdeli [et al.]// *Journal of the American College of Cardiology*. – 2020. – Vol. 75, № 23. – P. 2950-2973.
4. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China/ C. Huang [et al.]// *Lancet*. – 2020. – Vol. 395, № 10223. – P.497-506.
5. COVID-19 and multiorgan response/S. Zaim [et al.]// *Current Problems in Cardiology*. – 2020. – Vol. 45, №8.
6. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus–infected pneumonia/Q. Li [et al.]//*N Engl J Med*. – Vol. 382, №13. – P. 1199-1207.
7. Endothelial cell infection and endothelitis in COVID-19/ Z.Varga [et al.]// *Lancet*. – 2020. – Vol. 395, №10234. – P.1417-1418.
8. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding/R. Lu// *Lancet*. – Vol. 395, №10224. – P.565-574.
9. Importation and human-to-human transmission of a novel coronavirus in Vietnam/LT. Phan [et al.]//*N Engl J Med*. – Vol. 382, №9. – P. 872-874.
10. Transmission of 2019-nCoV infection from an asymptomatic contact in Germany/ C. Rothe [et al.]//*N Engl J Med*. – Vol. 382, №10. – P. 970 -971.
11. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) outbreak [Электронный ресурс] / URL: <https://www.who.int> (дата обращения 06.12.2020).
12. Wu, JT. Nowcasting and forecasting the potential domestic and international spread of the 2019-nCoV outbreak originating in Wuhan, China: a modelling study/ JT. Wu, K. Leung, GM. Leung// *Lancet*. – 2020. – Vol. 395, №10225. – P.689-697
13. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции COVID-19» (Версия 9 от 26.10.20) [Электронный ресурс] // URL: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/052/550/original/%D0%9C%D0%A0_COVID-19_%28v9%29.pdf?1603788097 (дата обращения 06.12.2020)

REFERENCES

1. COVID-19 and thrombotic or thromboembolic disease: implications for prevention, antithrombotic therapy, and follow-up /B.Bikdeli [et al.]// *Journal of the American College of Cardiology*. – 2020. – Vol. 75, № 23. – P. 2950-2973.
2. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster/ JF. Chan [et al.] // *Lancet*. – 2020. – Vol. 395, №10223. – P.514-523.
3. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China/ C. Huang [et al.]// *Lancet*. – 2020. – Vol. 395, № 10223. – P.497-506.
4. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus–infected pneumonia/Q. Li [et al.]//*N Engl J Med*. – Vol. 382, №13. – P. 1199-1207.
5. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding/R. Lu// *Lancet*. – Vol. 395, №10224. – P.565-574.
6. Importation and human-to-human transmission of a novel coronavirus in Vietnam/LT. Phan [et al.]//*N Engl J Med*. – Vol. 382, №9. – P. 872-874.
7. Transmission of 2019-nCoV infection from an asymptomatic contact in Germany/ C. Rothe [et al.]//*N Engl J Med*. – Vol. 382, №10. – P. 970-971.
8. Endothelial cell infection and endothelitis in COVID-19/ Z.Varga [et al.]// *Lancet*. – 2020. – Vol. 395, №10234. – P.1417-1418
9. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) outbreak [Электронный ресурс] / URL: <https://www.who.int> (дата обращения: 30.11.2020).
10. Wu, JT. Nowcasting and forecasting the potential domestic and international spread of the 2019-nCoV outbreak originating in Wuhan, China: a modelling study/ JT. Wu, K. Leung, GM. Leung// *Lancet*. – 2020. – Vol. 395, №10225. – P.689-697
11. COVID-19 and multiorgan response/S. Zaim [et al.]// *Current Problems in Cardiology*. – 2020. – Vol. 45, №8.
12. Anovel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019/ N. Zhu [et al.]// *N Engl J Med*. – 2020. – Vol. 382, №8. – P.727-733.
13. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции COVID-19» (Версия 6 от 28.04.20) [Electronic resource] // URL: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/052/550/original/%D0%9C%D0%A0_COVID-19_%28v9%29.pdf?1603788097 (data obrashcheniya: 06.12.2020). (In Russ.).

А.Г. Хасанов¹, И.Ф. Суфияров¹, А.М. Меньшиков²,
А.И. Сендик², А.Ф. Бадретдинов^{1,2}, Ю.Р. Сагадатова¹

ОПЫТ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ В УСЛОВИЯХ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

¹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Уфа

²ГБУЗ «Городская клиническая больница №8» Минздрава РБ, г. Уфа

Своевременное и качественное оказание хирургической помощи является крайне важной задачей в условиях пандемии.

Цель: проанализировать результаты хирургического лечения больных на фоне новой коронавирусной инфекции.

Материал и методы. В данной статье представлен опыт лечения пациентов с новой коронавирусной инфекцией, прооперированных в инфекционном госпитале ГБУЗ РБ ГКБ№8 г. Уфы за период 12.04. – 18.11.2020 г.

Результаты. По итогам анализа медицинской документации выяснено, что острая хирургическая патология у пациентов с новой коронавирусной инфекцией встречается в равной степени как у мужчин, так и у женщин. В большинстве случаев поражение легочной ткани в период максимально выраженных клинических проявлений составляет 25–50%, что соответствует среднетяжелому течению заболевания. Тяжесть проявления COVID-19 в 89,4% случаев обусловлены возрастом. Средние сроки послеоперационного лечения составляет 12,2 койко-дня. Летальный исход наступил у 27 (28,4%) больных. Среди летальных случаев гипертоническая болезнь (12,6%) встречается чаще. Повторные оперативные вмешательства были проведены 6 (6,3%) больным.

Выводы. Хронические заболевания усугубляют течение новой коронавирусной инфекции. При наличии хирургической патологии своевременное оперативное лечение значительно улучшает прогноз.

Ключевые слова: коронавирусная инфекция, хирургические заболевания, лечение, летальность.

A.G. Khasanov, I.F. Sufiyarov., A.M. Menshikov,

A.I. Sendik, A.F. Badretdinov, Yu.R. Sagadatova

EXPERIENCE OF SURGICAL TREATMENT OF PATIENTS AGAINST THE BACKGROUND OF A NEW CORONAVIRUS INFECTION

Timely and high-quality surgical care is an extremely important task in the conditions of pandemic.

Objective. To analyze the results of surgical treatment of patients against the background of a new coronavirus infection.

Material and methods. This article presents the experience of treating patients with a new coronavirus infection who received surgical treatment in the Infectious Diseases Hospital based at City clinical hospital No. 8 in Ufa for the period 12.04. - 18.11. 2020.

Results. According to the results of the analysis, it was found that acute surgical pathology among patients with new coronavirus infection occurs equally in both men and women. In most cases, the percentage of lung tissue damage during the most pronounced clinical manifestations is between 25 and 50%. The moderate course (gravity) of the disease prevails (89.4 %) and the severity of the manifestation is age-dependent. The average duration of postoperative treatment is 12.2 bed days. The fatal outcomes occurred in 27 (28.4%) patients. Among the fatal cases, hypertension (12.6%) is more common. Repeated surgical interventions were performed on 6 (6.3%) patients.

Conclusions. Chronic diseases tend to worsen the gravity of the disease. In the presence of surgical pathology timely surgical treatment significantly improves the prognosis.

Key words: coronavirus infection, surgical diseases, treatment, mortality.

В конце 2019 года в Китае произошла вспышка новой коронавирусной инфекции с эпицентром в городе Ухань [1]. 3 января новая инфекция была подтверждена у 44 человек, 7 января 2020 года новая коронавирусная инфекция получила временное название 2019 Novel Coronavirus (2019-nCov). Эта инфекция представляла собой совершенно новый штамм коронавируса. В феврале этого же года название инфекции изменено, она стала называться COVID-19, вирус переименован в SARS-CoV-2 [2,3]. К концу февраля инфекция приобрела всемирный масштаб. 11 марта 2020 года ВОЗ объявила о начале пандемии COVID-19 [1].

Своевременное и качественное оказание хирургической помощи крайне важно в условиях пандемии. Мировые хирургические сообщества (Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons (SAGES)[5,9], American College of Surgeons [7], Royal Collage of Surgeons of England) [10], а также российские

общества хирургов [4], урологов и акушер-гинекологов опубликовали общие рекомендации по работе хирургической службы в условиях новой коронавирусной инфекции. По принятым рекомендациям специализированная хирургическая помощь осуществляется в многопрофильной инфекционной больнице или в перепрофилированном многопрофильном стационаре.

В настоящее время сведения об особенностях, клиническом течении, диагностике и лечении больных с хирургическими заболеваниями на фоне новой коронавирусной инфекцией COVID-19 ограничены. COVID-19 ассоциируется с неблагоприятными исходами и повышенной смертностью среди больных с хирургическими и онкологическими заболеваниями. Так, Лэй с соавт. (Китай) [6], проанализировав данные лечения 34 больных с новой коронавирусной инфекцией, которым было проведено плановое оперативное лече-

ние в период с 1 января 2020 года по 5 февраля 2020 года [6], установили, что у всех обследованных пациентов после операции развилась пневмония, 44,1% из них в конечном счете нуждались в интенсивной терапии в условиях реанимационного отделения. Смертность составила 20,5%. Covid Surg Collaborative group (2020 г.) провела международное многоцентровое когортное исследование в 235 больницах в 24 странах. В это исследование вошли все пациенты, перенесшие операцию и имевшие положительный результат на SARS-CoV-2, подтвержденный в течение от 7 до 30 суток после операции. 30-дневная смертность составила 23 (8%) [8]. Легочные осложнения возникли у 51 (2%) пациента. В данном анализе 30-дневная смертность чаще наблюдалась среди больных мужского пола в возрасте 70 лет и старше, в группе больных с онкологическими заболеваниями, а также среди тех, кому была оказана экстренная хирургическая помощь.

Поскольку заболеваемость COVID-19 в настоящее время увеличивается, изучение особенностей течения, диагностики и лечения больных хирургического профиля на ее фоне является актуальным и востребованным в практике врача-хирурга.

Цель исследования – проанализировать результаты хирургического лечения больных на фоне новой коронавирусной инфекции.

Материал и методы

В данной статье представлен ретроспективный анализ 95 историй болезней (2,4% от общего числа) пациентов на фоне новой коронавирусной инфекции, получивших хирургическое лечение в инфекционном госпитале ГБУЗ РБ ГКБ №8 г. Уфы за период 12.04. – 18.11.2020 г. Среди всех пациентов было 48 (50,5%) мужчин и 47 (49,5%) женщин. Средний возраст пациентов составил $65,8 \pm 16,4$ года. У 16 (16,8%) больных новая коронавирусная инфекция была подтверждена с помощью определения РНК коронавируса ТОРС (SARS-CoV-2) в мазках со слизистой оболочки носоглотки методом ПЦР, у 10 (10,5%) больных выявлено наличие антител (Ig M – 6 человек; Ig G – 4 человек) к коронавирусной инфекции методом иммуноферментного анализа. У остальных 69 (72,6%) больных отсутствовало лабораторное подтверждение вируса, однако у данных пациентов по результатам компьютерной томографии имелась рентгенологическая картина двухсторонней пневмонии с высокой степенью вероятности вирусной этиологии. Статистическую обработку данных проводили с использованием Microsoft Excel (Microsoft, США).

Результаты и обсуждение

Для уменьшения распространения коронавирусной инфекции госпитализация больных для планового хирургического лечения была приостановлена, поскольку хирургическая служба была сконцентрирована на оказание экстренной медицинской помощи больным с коронавирусной инфекцией. В течение исследуемого периода пациенты с признаками острой хирургической патологии и симптомами коронавирусной инфекции были доставлены в инфекционный госпиталь №8 г. Уфы. Из больниц г. Уфы доставлены 60 (63,1%) пациентов, из больниц районов республики – 24 (25,2%) пациента, а 11 (11,5%) больных были переведены из других отделений инфекционного госпиталя №8.

Дифференциальная диагностика хирургических заболеваний была осложнена наличием коронавирусной инфекции. Со стороны дыхательной системы наиболее распространенными симптомами при поступлении пациентов были кашель (88,6%) и мокрота (55,3%), со стороны пищеварительной системы – боли в животе (12,6%), тошнота (9,4%), рвота (6,3%). Почти у половины пациентов наблюдались слабость (46,5%) и лихорадка (44,4%).

Время от начала заболевания и госпитализации в стационар составило: до 3-х суток у 34 (35,7%) больных, от 3 до 7 суток – у 19 (20%) и более 7-ми суток – у 41 (43,1%). Средняя продолжительность времени от госпитализации до оперативного лечения составила до 1 суток – у 55 (56,8%) больных, от 1 до 3 суток – у 8 (8,4%), от 3 до 7 суток – у 26 (27,4%) и более 7 суток – у 21 (22,1%) больного.

Сопутствующие заболевания представлены на рисунке. По степени тяжести заболевания больные распределились следующим образом: легкая степень – 1 (1,1%), средняя степень – 85 (89,4%) и тяжелая степень – 9 (9,4%) больных.

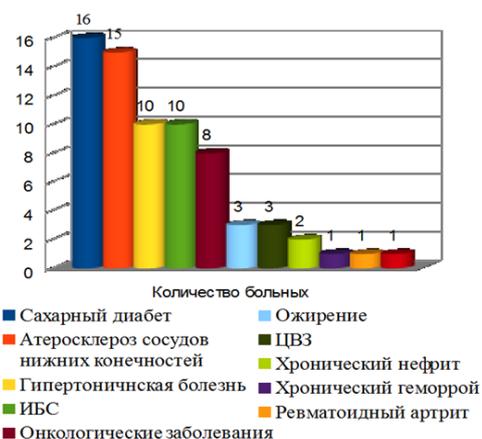


Рисунок. Сопутствующие заболевания больных с COVID-19, находящихся в инфекционном госпитале ГБУЗ РБ ГКБ №8 г. Уфы

В стационаре всем больным было проведено клиничко-лабораторное обследование согласно временным методическим рекомендациям «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции» Минздрава России от 26.10.2020 г. [1]. Распределение больных в зависимости от степени поражения легочной ткани по результатам компьютерной томографии органов грудной клетки представлено в табл. 1.

Таблица 1

Распределение больных с COVID-19, находящихся в инфекционном госпитале ГБУЗ РБ ГКБ №8 г. Уфы, в зависимости от степени поражения легочной ткани по результатам компьютерной томографии органов грудной клетки

Поражения легких в период максимально выраженных клинических поражений, %	Количество больных	
	абс.	%
До 5	12	12,6
-< 15	20	21,1
-< 25	15	15,7
-< 50	31	32,6
-< 75	9	9,4
Более 75	8	8,4

Частота встречаемости острых хирургических заболеваний представлена в табл. 2.

Таблица 2

Частота встречаемости острых хирургических заболеваний

Наименование хирургического заболевания	Частота встречаемости	
	абс.	%
Гангрена пальцев нижних конечностей, стопы, голени	15	17,1
Перитонит	12	13,6
Гидроторакс	11	12,5
Острый аппендицит	10	11,3
Флегмоны и абсцессы различной локализации	7	7,9
Грыжи различной локализации	6	6,8
Острые тромбозы артерий и вен нижних конечностей	5	5,6
Язвенная болезнь желудка или 12п.к, осложненная перфорацией	5	5,6
Мезаденит	4	4,5
Острая кишечная непроходимость	4	4,5
Мезотромбоз	2	2,1
Сепсис	2	2,1
Закрытая травма живота	1	1,1
Острый панкреатит	1	1,1
Острый холецистит	1	1,1
Перфорация подвздошной кишки	1	1,1
Пневмоторакс	1	1,1

Всем больным проведено оперативное лечение (табл. 3). Хирургическое лечение выполнялось по экстренным показаниям. Предоперационная подготовка проводилась в течение 1-3 часов. В послеоперационном периоде в связи с нарастанием дыхательной недостаточности, тяжестью состояния 45 (47,3%) больных были помещены в отделение интенсивной терапии (ОРИТ). Сроки их нахождения в ОРИТ составили: до 3 суток – у 27 (28,4%) больных, до 5 суток – у 3 (3,1%), до 7 суток – у 2 (2,1%), до 10 суток – у 6 (6,3%), более 10 суток – у 8 (8,4%) больных. На аппа-

рате искусственной вентиляции легких находились 6 больных. Среднее время пребывания в ОРИТ – 12,2 койко-дня.

Таблица 3

Виды оперативного лечения

Наименование лечения	N	Наименование лечения	N
Диагностическая ЛПС	14	Правосторонняя гемиколэктомия	1
Ампутация бедра	11	ЛПС холецистэктомия	1
Дренирование плевральной полости	8	Тромбэктомия из магистральных вен	1
Вскрытие и дренирование флегмоны (абсцесса)	7	Наложение вторичных швов	1
ЛПС аппендэктомия	6	Удаление геморроидальных узлов	1
Торакцентез	4	Оперативное лечение послеоперационной вентральной грыжи	1
Традиционная аппендэктомия	4	Гастроэнтеростомия	1
Постановка временной трахеостомы	4	Разделение брюшных спаек	1
Ушивание язвы желудка или 12п. кишки	3	Илеостомия	1
Тромбэндартерэктомия	3	Лапаротомия	1
Ампутация пальцев нижней конечности	3	Тромбозэктомия из подвздошных вен	1
Релапаротомия	3	Лечение грыжи передней брюшной стенки	1
Лечение пахово-бедренной грыжи	2	Резекция сигмовидной кишки	1
Оперативное лечение пупочной грыжи	2	Ушивание перфорации тонкой кишки	1
Профилактическая колостомия	3	Ревизия послеоперационной раны	1
ЛПС ушивание язвы желудка или 12п.к.	2	Дренирование кисты абсцесса печени	1
Экзартикуляция пальца стопы	1	Наложение энтероэнтероанастомозов	1

Кроме того, всем больным проводилось комплексное этиотропное (лопинавир + ритонавир, умифеновир, имидазолилэтанамид пентандиовой кислоты, виферон, генферон, интерферон-альфа 2 и интерферон-альфа 2b), патогенетическое (глюкокортикостероиды, низкомолекулярный гепарин, антибактериальные препараты (левофлоксацин, азитромицин, цефоперазон с сульбактамом), мукоактивные препараты (ацетилцистеин)) и симптоматическое лечение.

Развитие послеоперационных осложнений было выявлено только в 1(1,1%) случае в виде несостоятельности швов анастомоза тонкой кишки. Данное осложнение явилось результатом резекции тонкой кишки, проведенной в Республиканском клиническом онкологическом диспансере, откуда больной был доставлен в инфекционный госпиталь ГБУЗ РБ ГКБ №8. Повторные оперативные вмешательства были проведены у 6-и больных (6,3%). Релапаротомия, ревизия органов брюшной полости проведена 2-м больным; торакцентез, дренирование плевральной полости, релапаротомия со вскрытием абсцесса малого таза, вскрытие и дрени-

рование флегмоны – по 1 случаю. Средние сроки послеоперационного лечения составили 12,2 койко-дня.

С улучшением состояния выписаны 63 (66,3%) больных, 5 (5,2%) больных переведены в другие медицинские учреждения. Средние сроки лечения выживших составили 16,7 койко-дня. Летальный исход наступил у 27 (28,4%) больных. Из них 21 (22,1%) пациент получал лечение в отделении интенсивной терапии. Среди сопутствующих заболеваний наиболее часто встречалась гипертоническая болезнь – 12 (12,6%) больных. Причинами смерти стали: полиорганная недостаточность у 24 (25,2%) пациентов, дыхательная недостаточность – у 3 (3,1%). Средние сроки лечения у всех больных составили 15,7 койко-дня.

Выводы

1. Распространенность острых хирургических заболеваний среди больных с новой коронавирусной инфекцией не имеет значимой половой дифференцировки.

2. Чаще всего экстренное оперативное вмешательство необходимо в первые сутки (56,8%) с момента госпитализации.

3. Отмечена высокая склонность к формированию у больных с новой коронавирусной инфекцией тромбоэмболических осложнений. Наиболее часто у пациентов было диагностировано гангренозное поражение пальцев нижних конечностей, стоп и голеней (14,7%).

4. Схожесть клинической картины между коронавирусной инфекцией (боли в животе, послабление стула) и острыми хирургическими заболеваниями требует от хирургической бригады более точной диагностики патологии на начальных этапах, что достигается миниинвазивным вмешательством – видеолапароскопической диагностикой (14%).

5. Хронические заболевания (сахарный диабет, гипертоническая болезнь) усугубляют течение болезни. Своевременное оперативное лечение значительно улучшает прогноз заболевания.

Сведения об авторах статьи:

Хасанов Анвар Гиниятович – д.м.н., профессор, завкафедрой хирургических болезней ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: hasanovag@mail.ru. ORCID: 0000-0001-5870-8894.

Суфияров Ильдар Фанусович – д.м.н., профессор кафедры хирургических болезней ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа ул. Ленина, 3. E-mail:ildars74@mail.ru. ORCID: 0000-0001-8688-8458.

Меньшиков Алексей Михайлович – к.м.н., главный врач ГБУЗ РБ ГКБ №8 г. Уфы. Адрес: г. Уфа, ул. 40 лет Октября, 1. E-mail: ufa.gkb8@doctorr.ru.

Сендик Александр Иванович – зам. главного врача ГБУЗ ГКБ № 8 г. Уфа. Адрес: г. Уфа, ул. 40 лет Октября, 1. E-mail: ufa.gkb8@doctorr.ru.

Бадретдинов Азамат Фуатович – к.м.н., доцент кафедры хирургических болезней ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. ORCID: 0000-0003-2738-393X.

Сагататова Юлия Риязовна – аспирант кафедры хирургических болезней ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: sagadatovay@mail.ru. ORCID: 0000-0002-2922-7087.

ЛИТЕРАТУРА

1. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции COVID-19» (Версия 6 от 26.10.20). URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/73753942/> (дата обращения 15.12.2020).
2. Некоторые аспекты диагностики и лечения пациентов хирургического профиля с новой коронавирусной инфекцией. Клинико-эпидемиологический анализ / А.Г. Хасанов [и др.] // Креативная хирургия и онкология. – 2020. – №2. – С. 94-99. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2020-10-2-94-99>
3. Покровский, В.И. SARS: тяжелый острый респираторный синдром. Новый вирус, новая болезнь / В.И. Покровский, О.И. Киселев, П.Г. Назаров // Цитокины и воспаление. – 2003. – №2(2). – С. 42-51.
4. Экстренная хирургическая помощь в условиях COVID-19: методические рекомендации / С.В. Готье [и др.]. – М. – 2020. – 14 с.
5. AGA Institute Rapid Recommendations for Gastrointestinal Procedures During the COVID-19 Pandemic / Sultan S [et al.] // Gastroenterology. -2020. - Vol.159, №2. – P. 739-758. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.03.072.
6. Clinical characteristics and outcomes of patients undergoing surgeries during the incubation period of COVID-19 infection / Lei, S [et al.] // EclinicalMedicine. – 2020. – Vol.21, №100331. – P.1-7. doi:10.1016/j.eclinm.2020.100331
7. COVID 19: Elective Case Triage Guidelines for Surgical Care, Emergency General Surgery [Electronic resource] / American College of Surgeons. – 2020. URL: <https://www.facs.org/covid-19/clinical-guidance/elective-case>. (Accessed 15.12.2020)
8. COVIDSurg Collaborative. Mortality and pulmonary complications in patients undergoing surgery with perioperative SARS-CoV-2 infection: an international cohort study / COVIDSurg Collaborative // Lancet. – 2020. – №396. – P. 27-38. doi:10.1016/S0140-6736(20)31182-X 29 May 2020.
9. Pryor A. SAGES and EAES recommendations regarding surgical response to COVID-19 crisis. [Electronic resource] / Pryor A // Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons - 2020. URL: <https://www.sages.org/recommendations-surgical-response-covid-19/>. (Accessed 15.12.2020)
10. Updated General Surgery Guidance on COVID-19 [Electronic resource] / Royal Collage of surgeon. - 2020. URL: https://www.augis.org/wp-content/uploads/2020/04/2nd-Update-Intercollegiate-General-SurgeryGuidance-on-COVID-19-6-April-_.pdf. (Accessed 15.12.2020)

REFERENCES

1. Vremennye metodicheskie rekomendacii «Profilaktika, diagnostika i lechenie novoj koronavirusnoj infekcii COVID-19» (Version 6 at 26.10.20). URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/73753942/> (In Russ.) (Accessed 15.12.2020).
2. Selected Aspects of Diagnosis and Treatment of Surgical Patients with New Coronavirus Infection: a Clinical and Epidemiological Assay / Hasanov A.G [et al.] // Creative surgery and oncology – 2020. - №2. - p. 94-99. (In Russ.) <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2020-10-2-94-99>

3. Pokrovskij V.I. SARS: tzhzhelyj ostryj respiratornyj sindrom. Novyj virus, novaja bolezni' / Pokrovskij V.I., Kiselev O.I., Nazarov P.G. // Citokiny i vospalenie. - 2003. - №2(2). - p. 42-51. (In Russ.)
4. Jekstrennaja hirurghicheskaja pomoshh' v usloviyah COVID-19: metodicheskie rekomendacii / S. V. Got'e [et al.]. - Moscow, 2020. - p.14. (In Russ.)
5. AGA Institute Rapid Recommendations for Gastrointestinal Procedures During the COVID-19 Pandemic / Sultan S [et al.] // Gastroenterology. -2020. - Vol.159, №2. - P. 739-758. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.03.072.
6. Clinical characteristics and outcomes of patients undergoing surgeries during the incubation period of COVID-19 infection / Lei, S [et al.]// EclinicalMedicine. - 2020. - Vol.21, №100331. - P.1-7. doi:10.1016/j.eclinm.2020.100331
7. COVID 19: Elective Case Triage Guidelines for Surgical Care, Emergency General Surgery [Electronic resource] / American College of Surgeons. - 2020. URL: <https://www.facs.org/covid-19/clinical-guidance/elective-case>. (Accessed 15.12.2020)
8. COVIDSurg Collaborative. Mortality and pulmonary complications in patients undergoing surgery with perioperative SARS-CoV-2 infection: an international cohort study / COVIDSurg Collaborative // Lancet. - 2020. - №396. - P. 27-38. doi:10.1016/S0140-6736(20)31182-X 29 May 2020.
9. Pryor A. SAGES and EAES recommendations regarding surgical response to COVID-19 crisis. [Electronic resource] / Pryor A // Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons - 2020. URL: <https://www.sages.org/recommendations-surgical-response-covid-19/>. (Accessed 15.12.2020)
10. Updated General Surgery Guidance on COVID-19 [Electronic resource] / Royal Collage of surgeon. - 2020. URL: <https://www.augis.org/wp-content/uploads/2020/04/2nd-Update-Intercollegiate-General-SurgeryGuidance-on-COVID-19-6-April-...pdf>. (Accessed 15.12.2020).

УДК 616-006.6

© Коллектив авторов, 2021

К.В. Меньшиков^{1,2}, В.Ю. Фролова², Е.А. Ганцева², К.Р. Ишмуратова¹
**ОНКОГИНЕКОЛОГИЧЕСКАЯ ПАТОЛОГИЯ В КОНТЕКСТЕ
 ПАНДЕМИИ COVID-19. ОЖИДАНИЕ И РЕАЛЬНОСТЬ**

¹ФГБОУ «Башкирский государственный медицинский университет»
 Минздрава России, г. Уфа

²ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Минздрава РБ, г. Уфа

Пандемия COVID-19 оказывает влияние на все отрасли здравоохранения. В частности, значительные сложности в области онкологии и онкогинекологии связаны как с ограничительными мерами, так и с течением злокачественных новообразований у пациентов с COVID-19. Актуальность онкогинекологических заболеваний не вызывает сомнений. Ежегодно в Российской Федерации выявляется более 50 000 пациенток с гинекологическим раком. Агрессивное течение, склонность к ранней генерализации заставляют принимать меры для лечения этих больных как можно в более ранние сроки. По рекомендациям национальных сообществ хирургов и онкологов следует максимально сокращать объемы оперативного лечения, там, где возможно производить замену хирургического лечения на альтернативные методы (химиотерапия, лучевая терапия). Безусловно, оценить результаты такого подхода возможно только через несколько лет. Необходимо время для того, чтобы статистические отчеты сформировались в условиях пандемии COVID-19. В нашей работе мы приводим данные о рекомендациях и подходах к лечению гинекологического рака в контексте пандемии COVID-19 по мнению зарубежных медицинских сообществ.

Ключевые слова: COVID-19, онкогинекология, хирургическое лечение, химиотерапия, лучевая терапия.

K.V. Menshikov, V.Yu. Frolova, E.A. Gantseva, K.R. Ishmuratova
**ONCOGYNECOLOGICAL PATHOLOGY IN THE CONTEXT
 OF THE COVID-19 PANDEMIC. EXPECTATION AND REALITY**

The COVID-19 pandemic is affecting all healthcare industries. In frequency, significant difficulties in the field of oncology and gynecological oncology are associated with both restrictive measures and the course of malignant neoplasms in patients with COVID-19. The relevance of oncogynecological diseases is beyond doubt. More than 50,000 patients with gynecological cancers are diagnosed in the Russian Federation annually. Aggressive course, a tendency to early generalization force to take measures to treat these patients as early as possible. According to the recommendations of various national communities, both surgeons and oncologists, it follows that it is necessary to minimize the amount of surgical treatment, wherever it is possible to replace it with alternative methods of treatment, such as chemotherapy, radiation therapy. Of course, it will be possible to evaluate the results of this approach in a few years. Time is needed to form statistical reports under COVID-19 pandemic. In our work, we provide data on the recommendations and approaches to the treatment of gynecological cancer in the context of the COVID-19 pandemic according to the opinion of foreign medical communities.

Key words: COVID-19, gynecological oncology, surgical treatment, chemotherapy, radiation therapy.

Коронавирусы были впервые идентифицированы Тиреллом и Байноэ в 1966 году у пациентов с вирусоподобными заболеваниями верхних дыхательных путей [1]. Коронавирусы – это РНК-содержащие вирусы, являющиеся возбудителями зоонозных инфекций. Морфология коронавируса – сферическая, сердцевидная оболочка и гликопротеиновые выступы (при электронной микроскопии), по-

хожие на корону, что и обуславливает название этого семейства [2]. Такие коронавирусы, как SARS-CoV, SARS-CoV-2 (COVID-19) и MERS-CoV, могут вызвать эпидемии с высокой смертностью [3,4]. В настоящее время коронавирусы подразделяются на 4 подсемейства (альфа, бета, дельта и гамма) и на более чем 30 видов. На долю коронавирусов, по мнению некоторых авторов, приходится до

30% ежегодных случаев острых респираторных вирусных инфекций у человека.

В конце 2019 года в Китайской Народной Республике (КНР) выявлена новая коронавирусная инфекция. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) 11 февраля 2020 года присвоила официальное название инфекции, вызванной новым коронавирусом, COVID-19 («Coronavirus disease 2019»). Исследовательская группа по коронавирусам Международной комиссии по классификации вирусов присвоила название новому коронавирусу – SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2). С учетом характеристик распространения новой коронавирусной инфекции в мире 11 марта 2020 года ВОЗ объявила о пандемии COVID-19 [4-8]. Пандемия COVID-19 продемонстрировала сложности, с которыми пришлось столкнуться органам здравоохранения. Прежде всего необходимо отметить, что в настоящее время во всем мире тенденции к уменьшению количества заболевших не отмечается, несмотря на достаточно активные противоэпидемиологические мероприятия. Также определенную сложность в условиях пандемии и жестких ограничительных мер представляет возможность проводить своевременное и полноценное лечение онкологических пациентов. Пандемия продолжается более полугода, и неизвестно, как повлияют ограничения, связанные с пандемией, на результаты лечения онкологических пациентов.

Онкогинекологическая патология занимает весомый раздел в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями как в Российской Федерации, так и во всем мире. Понятие гинекологический рак включает в себя следующие локализации – рак шейки матки, рак эндометрия, рак яичников и маточных труб, рак вульвы и влагалища. По данным литературы в РФ в 2019 году распространенность таких локализаций как рак шейки матки, составила 126,8 на 100000 населения, рак яичников 78,7 на 100000 населения, рак эндометрия – 187,3 на 100000 населения. В сравнении с такими локализациями, как рак молочной железы, рак легкого, рак предстательной железы эти показатели значительно ниже, но всё-таки составляют немалую часть среди всех видов онкопатологии [9]. В РФ в 2019 году выявлено 53638 пациенток с онкогинекологическими заболеваниями. В статистические отчеты традиционно не входят злокачественные новообразования вульвы и влагалища [9]. Приведенный выше показатель соответствует таким локализациям, как рак

молочной железы, рак легкого и достаточно большое количество пациенток, находящаяся в зоне риска по осложненному течению COVID-19. Такие виды злокачественных новообразований, как рак яичников и маточных труб, инвазивный рак шейки матки, некоторые виды рака эндометрия и инвазивный плоскоклеточный рак вульвы, характеризуются их агрессивным течением. Промедление в начале лечения, сокращение объема медицинской помощи, а также применение альтернативных режимов химиолучевого лечения могут отрицательно сказаться как на непосредственных, так и отдаленных результатах.

Цель исследования: обобщение опыта помощи онкогинекологическим больным в условиях пандемии COVID-19, особенностей хирургического лечения гинекологического рака.

Материал и методы

Поиск литературы производился в системах Scopus, Web of Science, MedLine, The Cochrane Library, EMBASE, Global Health, CyberLeninka, включались публикации, характеризующие современное состояние помощи онкогинекологическим больным в условиях пандемии COVID-19, из них 51 публикация была использована для написания данного обзора.

Текст обзора и его обсуждение

В настоящее время несколькими крупными исследовательскими центрами в мире разработаны временные рекомендации по ведению онкогинекологических больных в период пандемии COVID-19. На примере французской группы FRANCOGYN National College of French Gynecologists and Obstetricians (CNGOF) рассмотрим эти рекомендации, опубликованные в журнале «Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction» 1 апреля 2020 года [10]. Основной концепцией этих рекомендаций является прежде всего сокращение объемов хирургического лечения, применение химиотерапии как альтернативы операции, максимально возможная отсрочка начала агрессивного лечения онкопатологии. С учетом быстро распространяющейся инфекции COVID-19 занятость реанимационной койки после плановых операций рекомендовано сократить. Это возможно только ограничением показаний к оперативному лечению и сокращением его объема. При раке шейки матки предложена следующая концепция – лучевая и химиолучевая терапия должны по возможности заменить хирургическое вмешательство в первой линии. Радикальная гистерэктомия после химиолучевого лечения пока-

зана только в том случае, если выявлено наличие остаточной опухоли. Для рака яичников, в том случае, если первичная циторедуктивная операция предполагает проведение в последующем адьювантной химиотерапии и эти случаи соответствуют всем стадиям по FIGO, кроме IA, то операция может быть отложена. Как альтернатива предлагается проведение неоадьювантной химиотерапии до 3-4 курсов. Вариант НРЭС-терапии во время пандемии вообще не рассматривается. В случае продолжения противоэпидемических мероприятий пациенткам после 6 курсов неоадьювантной химиотерапии лечение может быть продолжено до того момента, когда операция станет возможной. Рак эндометрия более благоприятно протекающая патология, поэтому возможностей в отсрочке начала лечения этой локализации рака значительно больше. Для пациенток с IA-стадией по FIGO, подтвержденной данными МРТ, лечение может быть отложено до 2-х месяцев. Для рака вульвы, учитывая пожилой возраст больных, рекомендуется отложить хирургическое лечение на 1-2 месяца.

В работе, опубликованной в июне 2020 года Национальным институтом рака университета Сингапур (NCIS), рассмотрена модель взаимодействия персонала клиники и пациента. Модель, описанная авторами, представлена на рисунке. По приведенной модели одним из принципов являются ограничительные меры, которые в любом случае приведут к откладыванию начала лечения [11-19].

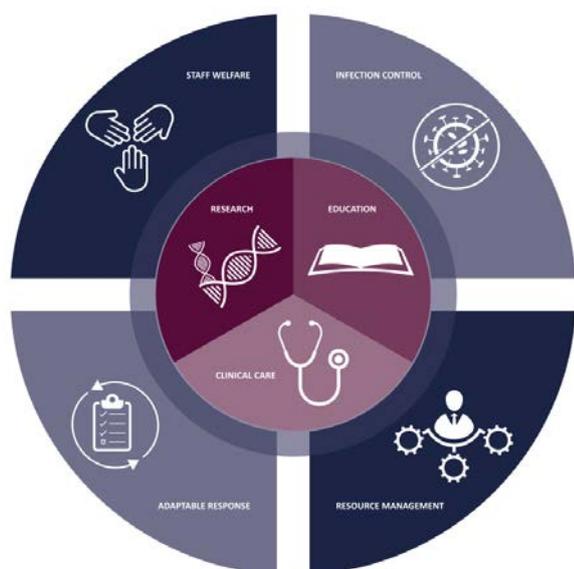


Рис. Принципы, лежащие в основе подхода к пандемии Национального университета рака Сингапура (NCIS). Задачей данного подхода является сохранение основных направлений клинической помощи пациентам, исследований и образования. Стратегия основана на четырех основных принципах: (i) сохранение здоровья персонала, (ii) меры инфекционного контроля, (iii) расстановка приоритетов, необходимых ресурсов в больнице, (iv) адаптируемые рабочие процессы [19]

Достаточно интересные данные получены по особенностям лапароскопической хирургии в онкогинекологии. В июне 2020 года опубликованы рекомендации по лапароскопической хирургии и отличию последней от хирургических операций открытым способом. Подробно изложены рекомендации по лапаротомической и лапароскопической хирургии для предотвращения риска утечки аэрозолей, содержащих вирусы. В частности сообщалось, что хирургические аэрозоли представляют опасность распространения вируса, а лапароскопическая хирургия повышает риск заражения из-за более концентрированных отходов и повышенного риска рассеивания аэрозоля и негерметичности пневмоперитонеума. Авторы рекомендовали свести к минимуму использование электролигирующих инструментов, снизить давление пневмоперитонеума, а также активно использовать устройства для удаления дыма и аэрозолей во время операций, особенно перед конверсией из лапароскопии в открытую операцию [20]. По данным многочисленных публикаций в ходе хирургических процедур не было зарегистрировано ни одного случая заражения COVID-19, связанным с этими механизмами. Несколько международных хирургических обществ рекомендовали проявлять осторожность или даже не допускать использования лапароскопической хирургии во время пандемии [21-25].

В последние десятилетия вопрос о возможности контаминации инфекционными агентами во время использования электролигирующих инструментов, особенно при пневмоперитонеуме, когда инфицированный газ под давлением выделяется из брюшной полости, игнорировался. Kwak et. al. исследовали процесс оперативного лечения 11 пациентов, которым проведены различные лапароскопические и роботизированные процедуры (включая колоректальные операции в пяти случаях, гастрэктомии в трех случаях и резекции печени в трех случаях). Предварительно все эти пациенты имели положительный HBsAg, у двух были обнаружены поверхностные антитела к гепатиту В, три пациента на момент исследования получали противовирусную терапию по поводу гепатита В. Хирургическая аэрозоль, образовавшаяся во время лапароскопических операций, была проанализирована на наличие вируса гепатита В. Полимеразная цепная реакция позволила идентифицировать ДНК вируса гепатита В у 10 из 11 пациентов [26]. Большинство подобных исследований было посвящено риску контаминации хирурга с вирусом папилломы человека (ВПЧ), который был выявлен в большинстве исследований в дерматологии и гинекологии [27-31].

Только три небольших исследования не смогли выявить наличие патогенных вирусов в хирургических аэрозолях [32,33,34]. Кроме того, два других исследования определили наличие ДНК ВПЧ на образцах из носогубной складки, ноздрей и конъюнктивы хирургов, а также на хирургических перчатках после лазерной абляции папилломы гортани и удаления генитальных бородавок [35-41]. Таким образом, данные ранее проведенных исследований демонстрируют повышенный риск заражения медицинского персонала во время лапароскопических операций, сопровождающихся повышенным выделением хирургических аэрозолей. Этот факт ограничивает возможности лапароскопической хирургии во время пандемии COVID-19.

Интересное исследование, касающееся онкогинекологической практики, было проведено в апреле 2020 года. По данным авторов был проведен опрос, состоящий из 33 вопросов, касающихся взаимоотношению между онкогинекологическими заболеваниями и COVID-19. Опрос был проведен в Интернете посредством социальных сетей с 9 по 30 апреля 2020 года. В ходе опроса было получено 20 836 ответов, что соответствует среднему показателю вовлеченности 4,7%. Количество ответов составило 30%. В общей сложности 86% респондентов были опрошены, что соответствует 187 врачам, опрошенным в 49 странах. Большинство (143/187; 76%) респондентов были гинекологами-онкологами в возрасте ≤ 50 лет (146/187; 78%). В общей сложности 49,7% (93/187) столкнулись с ранней фазой пандемии COVID-19, в то время как 26,7% (50/187) и 23,5% (44/187) работали во время пика эпидемии и плато, соответственно. Для 97,3% (182/187) респондентов пандемия COVID-19 повлияла или изменила повседневную клиническую практику. Лечение считалось приоритетным для: ранней стадии рака эндометрия высокого риска прогрессирования (85/187; 45%), недавно диагностированного эпителиального рака яичников (76/187; 41%), местно-распространенного рака шейки матки (76/187; 41%). Лечение высокодифференцированного эндометриоидного рака

эндометрия на ранней стадии было отложено по ответам 49% (91/187) респондентов с гормональным лечением в качестве метода выбора (31%; 56/178). В общей сложности 77% (136/177) респондентов сообщили об отсрочке хирургического лечения рака шейки матки на ранней стадии у COVID-19-отрицательных пациентов, в то время как лечение было отложено по ответам 54% (96/177) респондентов в том случае, если у пациента COVID-19 – положительный тест. Неоадьювантная химиотерапия рака яичников была рассмотрена более чем одной третью респондентов, а также лучевая терапия локального рака шейки матки [42].

Все национальные хирургические ассоциации выпустили свои рекомендации по хирургической онкологии во время пандемии COVID-19 [43-51]. Общество американских гастрохирургов и эндоскопических хирургов (SAGES) и Европейское общество гинекологической эндохирургии (ESGE) выпустили обширные рекомендации по использованию лапароскопии. В целом рекомендации по роботической хирургии являются руководством хирургов в экстремальных обстоятельствах в рамках больничной системы для пациентов, нуждающихся в экстренной помощи, в частности COVID-19 положительных пациентов. Предполагается, что следуя общей рекомендации, необходимо приостановить все плановые процедуры. Это руководство касается только экстренных операций, которые не могут быть отложены, или тех операций, отсрочка которых может причинить значительный вред пациенту. По мнению Американской коллегии хирургов в первую очередь подлежат хирургическому лечению пациенты в следующих случаях: экстренные операции, разрыв tuboовариального абсцесса, tuboовариальный абсцесс, некупирующаяся консервативная терапия, операции по поводу агрессивных злокачественных новообразований. В таблице представлены данные о риске заражения медицинских работников при лапароскопической хирургии в сравнении с открытыми операциями.

Таблица

Риск заражения медицинских работников при лапароскопической хирургии в сравнении с открытыми операциями [43]

Area of risk	Robot assisted surgery	Conventional laparoscopy	Open surgery
Aerosol	Intraabdominal dispersion, limited by filters or locks (no data on COVID-19 in aerosols and risk)	Intraabdominal dispersion, limited by filters or locks (no data on COVID-19 in aerosols and risk)	Less aerosol formation, unconfined dispersion, unfiltered (no data on COVID-19 in aerosols and risk)
Smoke	Confined, filtered	Confined, filtered	Maximal exposure
Blood, body fluids	Hardly if any blood loss, exposure at limited intervals	Hardly if any blood loss, exposure at limited intervals	More blood loss, continuous exposure
Abdominal pressure (mmHg)	<10	10-15	0
Perioperative cleaning of instruments	Large surface of robot, limited number of instruments, less blood contamination	Limited number of instruments, less blood contamination	Large number of instruments, heavy blood contamination
Staff	Typically 1 bedside staff, 1 console staff (remote)	Typically 3 bedside staff	Typically 3 bedside staff
Hospital stay	Short	Short	Longer

Таким образом, по данным проведенных исследований в том случае, когда принимаются все меры предосторожности, роботическая хирургия может стать безопасной хирургической альтернативой по защите пациента, операционной бригады, а также COVID-19 положительных пациентов.

Заключение

Пандемия COVID-19 явилась вызовом не только макроэкономике мира, но и всему медицинскому сообществу. Решения, принятые в апреле-мае 2020 года, были обоснованы на момент первой волны пандемии, но они не учитывали столь продолжительный срок. Развитие пандемии COVID-19 в настоящее время заставляет пересмотреть подходы к оказанию помощи пациенткам с гинекологическим раком. Онкогинекологическая патология в большинстве случаев относится к высокоагрессивным опухолям, за исключением, пожалуй, высокодифференцированных эндометриальных карцином, где проведение гормонотерапии является адекватным методом лечения. Откладывание начала хирургического лечения, замена на альтернативные методы лучевой терапии, химиотерапии и их комбинаций в лучшем случае не повысит общую и безрецидивную

выживаемость пациенток. Разработанные и изученные в многочисленных рандомизированных исследованиях подходы к лечению онкогинекологической патологии на фоне пандемии претерпевают изменения. Эти изменения, безусловно, скажутся на отдаленных результатах. В течение 7-8 месяцев действуют ограничения, связанные с пандемией COVID-19. За это время многие пациенты не получили в полном объеме необходимую помощь, а получают лечение в рамках различных временных рекомендаций, которые учитывают в основном противоэпидемиологические аспекты и в меньшей степени онкологические принципы. Таким образом, необходимо пересмотреть подходы к лечению онкогинекологической патологии в условиях пандемии COVID-19 не в сторону сокращения объемов хирургического лечения и замены его альтернативными методами, а в сторону обеспечения безопасной, а самое главное, своевременной помощи пациентам как для медицинского персонала, так и для самого пациента.

Информация о конфликте интересов: конфликт интересов отсутствует.

Информация о спонсорстве: данная работа не спонсировалась.

Сведения об авторах статьи:

Меньшиков Константин Викторович – к.м.н., доцент кафедры онкологии с курсами онкологии и патологической анатомии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450054, г. Уфа, ул. проспект Октября, 73/1. E-mail: kmenshikov80@bk.ru, ORCID: 0000-0003-3734-2779.

Фролова Вероника Юрьевна – к.м.н., врач-онколог, заведующий поликлиникой ГАУЗ РКОД Минздрава РБ. Адрес: 450054, г. Уфа, Проспект Октября, д. 73/1.

Ганцева Екатерина Андреевна – врач-онколог VIII хирургического отделения ГАУЗ РКОД Минздрава РБ. Адрес: 450054, г. Уфа, проспект Октября, д. 73/1. E-mail: k-gantseva1987@mail.ru. ORCID: 0000-0002-5484-3789.

Ишмуратова Камилла Рафхатовна – аспирант кафедры онкологии с курсами онкологии и патологической анатомии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: kamilla-93@bk.ru. ORCID: 0000-0002-3342-1974.

ЛИТЕРАТУРА

1. Tyrrell DA, Bynoe ML. Cultivation of viruses from a high proportion of patients with colds. *Lancet*. 1966.
2. Velavan TP, Meyer CG. The COVID-19 epidemic. *Tropical Med. Int. Health*. 2020.
3. Cascella M, Rajnik M, Cuomo A, Dulebohn SC, Di Napoli R. Features, evaluation and treatment coronavirus (COVID-19). 2020.
4. Ганцев, Ш.Х. Онкологическая служба в условиях пандемии COVID-19 (обзор литературы) / Ш.Х. Ганцев, К.В. Меньшиков // Креативная хирургия и онкология. – 2020. – №10(3). – С. 233–240. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2020-10-3-233-240>.
5. S. Kannan, P. Shaik Syed Ali, A. Sheeza, K. Hemalatha COVID-19 (Novel Coronavirus 2019) – recent trends. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2020; 24: 2006-2011.
6. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, Zhao X, Huang B, Shi W, Lu R, Niu P, Zhan F, Ma X, Wang D, Xu W, Wu G, Gao GF, Tan W, China Novel Coronavirus Investigating and Research Team. 2020. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* 382:727–733. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001017>.
7. Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team. 2020. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi* 41:145–151. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2020.02.003>.
8. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, Ren R, Leung KSM, Lau EHY, Wong JY, Xing X, Xiang N, Wu Y, Li C, Chen Q, Li D, Liu T, Zhao J, Li M, Tu W, Chen C, Jin L, Yang R, Wang Q, Zhou S, Wang R, Liu H, Luo Y, Liu Y, Shao G, Li H, Tao Z, Yang Y, Deng Z, Liu B, Ma Z, Zhang Y, Shi G, Lam TTY, Wu JTK, Gao GF, Cowling BJ, Yang B, Leung GM, Feng Z. 29 January 2020. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. *N Engl J Med* <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001316>.
9. Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team. 2020. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi* 41:145–151. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2020.02.003>.
10. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. – МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. – М., 2020. – 239 с.
11. C. Akladios, H. Azaisb, M. Ballesterc, S. Bendifallahd, Pierre-Adrien Bolzee, N. Bourdel [et. al.] Recommendations for the surgical management of gynecological cancers during the COVID-19 pandemic - FRANCOGYN group for the CNGOF. *Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction* 49 (2020) 101729.

12. Pung R, Chiew CJ, Young BE, [et al.] Investigation of three clusters of COVID-19 in Singapore: implications for surveillance and response measures. *Lancet*. 2020;395:1039e1046.
13. Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. The species severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV2. *Nat Microbiol*. 2020;5:536e544.
14. Liang W, Guan W, Chen R, [et al.] Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *Lancet Oncol*. 2020;21(3): 335e337.
15. Singh K, Hsu LY, Villacian JS, Habib A, Fisher D, Tambyah PA. Severe acute respiratory syndrome: lessons from Singapore. *Emerg Infect Dis*. 2003;9(10):1294e1298.
16. Goh KT, Cutter J, Heng BH, et al. Epidemiology and control of SARS in Singapore. *Ann Acad Med Singapore*. 2006;35(5):301e316.
17. Ueda M, Martins R, Hendrie PC, [et al.] Managing cancer care during the COVID-19 pandemic: agility and collaboration toward a common goal. *J Natl Compr Canc Netw*. 2020:1e4.
18. Willan J, King AJ, Hayes S, Collins GP, Peniket A. Care of haematology patients in a COVID-19 epidemic. *Br J Haematol*. 2020;189(2):241e243.
19. N. Ngoi, J. Lim, S. Ow, W.Y. Jen, M. Lee, W. Teo, [et al.] for the National University Cancer Institute, Singapore (NCIS). *Annals of Oncology* Volume 31, Issue 7, July 2020, Pages 840-843.
20. Zheng M.H., Boni L., Fingerhut A. Minimally invasive surgery and the novel coronavirus outbreak: lessons learned in China and Italy. *Ann Surg*. In press. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000003924>.
21. American College of Surgeons. COVID-19: considerations for optimum surgeon protection before, during, and after operation. <https://www.facs.org/covid-19/clinical-guidance/surgeonprotection>.
22. SAGES and EAES. SAGES recommendation regarding surgical response to COVID-19 crisis. <https://www.sages.org/recommendations-surgical-response-covid-19>.
23. The Royal College of Surgeons of Edinburgh. Updated intercollegiate general surgery guidance on COVID-19. <https://www.rcsed.ac.uk/news-public-affairs/news/2020/march/intercollegiate-general-surgery-guidance-on-covid-19-update>.
24. European Society for Gynaecological Endoscopy. Recommendations on gynaecological laparoscopic surgery during COVID-19 outbreak. <https://esge.org/wp-content/uploads/2020/03/Covid19StatementESGE.pdf>.
25. EAU Robotic Urology Section. Guidelines during COVID-19 emergency. <https://uroweb.org/wp-content/uploads/ERUS-guidelinesfor-COVID-def.pdf>.
26. Kwak HD, Kim SH, Seo YS, Song KJ. Detecting hepatitis B virus in surgical smoke emitted during laparoscopic surgery. *Occup Environ Med* 2016;73:857–63.
27. Andre P, Orth G, Evenou P, Guillaume JC, Avril MF. Risk of papillomavirus infection in carbon dioxide laser treatment of genital lesions. *J Am Acad Dermatol* 1990;22:131–2.
28. Neumann K, Cavalari M, Rody A, Friemert L, Beyer DA. Is surgical plume developing during routine LEEP procedures contaminated with high-risk HPV? A pilot series of experiments. *Arch Gynecol Obstet* 2018;297:421–4.
29. Zhou Q, Hu X, Zhou J, Zhao M, Zhu X, Zhu X. Human papillomavirus DNA in surgical smoke during cervical loop electrosurgical excision procedures and its impact on the surgeon. *Cancer Manage Res* 2019;11:3643–54.
30. Garden JM, O'Banion MK, Shelnitz LS, [et al.] Papillomavirus in the vapor of carbon dioxide laser-treated verrucae. *JAMA* 1988;259:1199–202.
31. Sawchuk WS, Weber PJ, Lowy DR, Dzubow LM. Infectious papillomavirus in the vapor of warts treated with carbon dioxide laser or electrocoagulation: detection and protection. *J Am Acad Dermatol* 1989;21:41–9.
32. Abramson AL, DiLorenzo TP, Steinberg BM. Is papillomavirus detectable in the plume of laser-treated laryngeal papilloma? *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1990;116:604–7.
33. Capizzi PJ, Clay RP, Battey MJ. Microbiologic activity in laser resurfacing plume and debris. *Lasers Surg Med* 1998;23:172–4.
34. Hughes PS, Hughes AP. Absence of human papillomavirus DNA in the plume of erbium:YAG laser-treated warts. *J Am Acad Dermatol* 1998;38:426–8.
35. Bergbrant IM, Samuelsson L, Olofsson S, Jonassen F, Ricksten A. Polymerase chain reaction for monitoring human papillomavirus contamination of medical personnel during treatment of genital warts with CO2 laser and electrocoagulation. *Acta Derm Venereol* 1994;74:393–5.
36. Gloster Jr HM, Roenigk RK. Risk of acquiring human papillomavirus from the plume produced by the carbon dioxide laser in the treatment of warts. *J Am Acad Dermatol* 1995;32:436–41.
37. Capizzi PJ, Clay RP, Battey MJ. Microbiologic activity in laser resurfacing plume and debris. *Lasers Surg Med* 1998;23:172–4.
38. Hughes PS, Hughes AP. Absence of human papillomavirus DNA in the plume of erbium:YAG laser-treated warts. *J Am Acad Dermatol* 1998;38:426–8.
39. Lobraico RV, Schifano MJ, Brader KR. A retrospective study on the hazards of the carbon dioxide laser plume. *J Laser Appl* 1988;1:1–8.
40. Calero L, Brusis T. Laryngeal papillomatosis—first recognition in Germany as an occupational disease in an operating room nurse [article in German]. *Laryngorhinootologie* 2003;82:790–3.
41. Ilmarinen T, Auvinen E, Hiltunen-Back E, Ranki A, Aaltonen Lm, Pitkäranta A. Transmission of human papillomavirus DNA from patient to surgical masks, gloves and oral mucosa of medical personnel during treatment of laryngeal papillomas and genital warts. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2012;269:2367–71.
42. Martinelli F, Garbi A. Change in practice in gynecologic oncology during the COVID-19 pandemic: a social media survey *Int J Gynecol Cancer* 2020;30:1101–1107. doi:10.1136/ijgc-2020-001585.
43. Centers for Disease Control and Prevention (US). Interim U.S. guidance for risk assessment and public health management of healthcare personnel with potential exposure in a healthcare setting to patients with coronavirus disease (COVID-19) [Internet]. Atlanta: CDC; 2020 [cited 2020 Mar 31]. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/guidance-risk-assessment-hcp.html>.
44. American Association of Gynecologic Laparoscopists (AAGL). Joint statement on minimally invasive gynecologic surgery during the COVID-19 pandemic [Internet]. Cypress: AAGL; 2020 [cited 2020 Mar 31]. Available from: <https://www.aagl.org/news/covid-19-joint-statement-on-minimally-invasive-gynecologicsurgery/>.
45. American College of Surgeons (ACS). COVID-19: elective case triage guidelines for surgical care [Internet]. Chicago: ACS; 2020 [cited 2020 Mar 31]. Available from: <https://www.facs.org/covid-19/clinical-guidance/elective-case>.
46. British Gynaecological Cancer Society (BGCS). BGCS framework for care of patients with gynaecological cancer during the COVID-19 pandemic [Internet]. London: BGCS; 2020 [cited 2020 Mar 31]. Available from: <https://www.bgcs.org.uk/wp-content/uploads/2020/03/BGCS-covid-guidance-v1.-22.03.2020.pdf>.
47. EAU Robotic Urology Section (ERUS). ERUS (EAU Robotic Urology Section) guidelines during COVID-19 emergency [Internet]. Arnhem: ERUS; 2020 [cited 2020 Mar 31]. Available from: <https://uroweb.org/wp-content/uploads/ERUS-guidelines-for-COVID-def.pdf>.
48. European Society for Gynaecological Endoscopy (ESGE). ESGE recommendations on gynaecological laparoscopic surgery during COVID-19 outbreak [Internet]. Leuven: ESGE; 2020 [cited 2020 Mar 31]. Available from: <https://esge.org/wp-content/uploads/2020/03/Covid19StatementESGE.pdf>.
49. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG)/British Society for Gynaecological Endoscopy (BSGE). Joint RCOG/BSGE statement on gynaecological laparoscopic procedures and COVID-19 [Internet]. London: RCOG/BSGE; 2020 [cited 2020 Mar 31].

Available from: <https://mk0britishsociep8d9m.kinstacdn.com/wp-content/uploads/2020/03/Joint-COG-BSGE-Statement-ongynaecological-laparoscopic-procedures-and-COVID-19.pdf>.

50. Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons (SAGES). SAGES and EAES recommendations regarding surgical response to COVID-19 crisis [Internet]. Los Angeles: SAGES; 2020 [cited 2020 Mar 31]. Available from: <https://www.sages.org/recommendations-surgical-response-covid-19/>.
51. Society of Gynecologic Oncology (SGO). Surgical considerations for gynecologic oncologists during the COVID-19 pandemic [Internet]. Illinois: SGO; 2020 [cited 2020 Mar 31]. Available from: https://www.sgo.org/wp-content/uploads/2020/03/Surgical_Considerations_Communique.v14.pdf.

REFERENCES

1. Tyrrell DA, Bynoe ML. Cultivation of viruses from a high proportion of patients with colds. *Lancet*. 1966.
2. Velavan TP, Meyer CG. The COVID-19 epidemic. *Tropical Med. Int. Health*. 2020.
3. Cascella M, Rajnik M, Cuomo A, Dulebohn SC, Di Napoli R. Features, evaluation and treatment coronavirus (COVID-19). 2020.
4. Sh.Kh. Gantsev, K.V. Men'shikov. Cancer service in the context of the COVID-19 pandemic (literature review). *Kreativnaya khirurgiya i onkologiya*. 2020;10(3): 233–240. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2020-10-3-233-240>. (In Russ.).
5. S. Kannan, P. Shaik Syed Ali, A. Sheeza, K. Hemalatha COVID-19 (Novel Coronavirus 2019) – recent trends. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2020; 24: 2006-2011.
6. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, Zhao X, Huang B, Shi W, Lu R, Niu P, Zhan F, Ma X, Wang D, Xu W, Wu G, Gao GF, Tan W, China Novel Coronavirus Investigating and Research Team. 2020. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* 382:727–733. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001017>.
7. Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team. 2020. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi* 41:145–151. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2020.02.003>.
8. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y, Ren R, Leung KSM, Lau EHY, Wong JY, Xing X, Xiang N, Wu Y, Li C, Chen Q, Li D, Liu T, Zhao J, Li M, Tu W, Chen C, Jin L, Yang R, Wang Q, Zhou S, Wang R, Liu H, Luo Y, Liu Y, Shao G, Li H, Tao Z, Yang Y, Deng Z, Liu B, Ma Z, Zhang Y, Shi G, Lam TTY, Wu JTK, Gao GF, Cowling BJ, Yang B, Leung GM, Feng Z. 29 January 2020. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. *N Engl J Med* <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001316>.
9. Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team. 2020. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi* 41:145–151. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2020.02.003>.
10. The state of cancer care for the population of Russia in 2019 / Pod red. Kaprina A.D., Starinskogo V.V., Shakhzadovoi A.O. — MNIIOI im. P.A. Gertsena – filial FGBU «NMIT's radiologii» Minzdrava Rossii, Moskva, 2020 g.; 239 s. (In Russ.).
11. C. Akladiosa, H. Azaisb, M. Ballesterc, S. Bendifallahd, Pierre-Adrien Bolzee, N. Bourdel et. al. Recommendations for the surgical management of gynecological cancers during the COVID-19 pandemic - FRANCOGYN group for the CNGOF. *Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction* 49 (2020) 101729.
12. Pung R, Chiew CJ, Young BE, et al. Investigation of three clusters of COVID-19 in Singapore: implications for surveillance and response measures. *Lancet*. 2020;395:1039e1046.
13. Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. The species severe acute respiratory syndromerelated coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV2. *Nat Microbiol*. 2020;5:536e544.
14. Liang W, Guan W, Chen R, et al. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *Lancet Oncol*. 2020;21(3): 335e337.
15. Singh K, Hsu LY, Villacian JS, Habib A, Fisher D, Tambyah PA. Severe acute respiratory syndrome: lessons from Singapore. *Emerg Infect Dis*. 2003;9(10):1294e1298.
16. Goh KT, Cutter J, Heng BH, et al. Epidemiology and control of SARS in Singapore. *Ann Acad Med Singapore*. 2006;35(5):301e316.
17. Ueda M, Martins R, Hendrie PC, et al. Managing cancer care during the COVID-19 pandemic: agility and collaboration toward a common goal. *J Natl Compr Canc Netw*. 2020;1e4.
18. Willan J, King AJ, Hayes S, Collins GP, Peniket A. Care of haematology patients in a COVID-19 epidemic. *Br J Haematol*. 2020;189(2):241e243.
19. N. Ngoi, J. Lim, S. Ow, W.Y. Jen, M. Lee, W. Teo, et al, for the National University Cancer Institute, Singapore (NCIS). *Annals of Oncology* Volume 31, Issue 7, July 2020, Pages 840-843.
20. Zheng M.H., Boni L., Fingerhut A. Minimally invasive surgery and the novel coronavirus outbreak: lessons learned in China and Italy. *Ann Surg*. In press. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000003924>.
21. American College of Surgeons. COVID-19: considerations for optimum surgeon protection before, during, and after operation. <https://www.facs.org/covid-19/clinical-guidance/surgeonprotection>.
22. SAGES and EAES. SAGES recommendation regarding surgical response to COVID-19 crisis. <https://www.sages.org/recommendations-surgical-response-covid-19/>.
23. The Royal College of Surgeons of Edinburgh. Updated intercollegiate general surgery guidance on COVID-19. <https://www.rcsed.ac.uk/news-public-affairs/news/2020/march/intercollegiate-general-surgery-guidance-on-covid-19-update>.
24. European Society for Gynaecological Endoscopy. Recommendations on gynaecological laparoscopic surgery during COVID-19 outbreak. <https://esge.org/wp-content/uploads/2020/03/Covid19StatementESGE.pdf>.
25. EAU Robotic Urology Section. Guidelines during COVID-19 emergency. <https://uroweb.org/wp-content/uploads/ERUS-guidelines-for-COVID-def.pdf>.
26. Kwak HD, Kim SH, Seo YS, Song KJ. Detecting hepatitis B virus in surgical smoke emitted during laparoscopic surgery. *Occup Environ Med* 2016;73:857–63.
27. Andre P, Orth G, Evenou P, Guillaume JC, Avril MF. Risk of papillomavirus infection in carbon dioxide laser treatment of genital lesions. *J Am Acad Dermatol* 1990;22:131–2.
28. Neumann K, Cavalari M, Rody A, Friemert L, Beyer DA. Is surgical plume developing during routine LEEP's contaminated with highrisk HPV? A pilot series of experiments. *Arch Gynecol Obstet* 2018;297:421–4.
29. Zhou Q, Hu X, Zhou J, Zhao M, Zhu X, Zhu X. Human papillomavirus DNA in surgical smoke during cervical loop electrosurgical excision procedures and its impact on the surgeon. *Cancer Manage Res* 2019;11:3643–54.
30. Garden JM, O'Banion MK, Shelnitz LS, et al. Papillomavirus in the vapor of carbon dioxide laser-treated verrucae. *JAMA* 1988;259:1199–202.
31. Sawchuk WS, Weber PJ, Lowy DR, Dzubow LM. Infectious papillomavirus in the vapor of warts treated with carbon dioxide laser or electrocoagulation: detection and protection. *J Am Acad Dermatol* 1989;21:41–9.
32. Abramson AL, DiLorenzo TP, Steinberg BM. Is papillomavirus detectable in the plume of laser-treated laryngeal papilloma? *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1990;116:604–7.
33. Capizzi PJ, Clay RP, Battey MJ. Microbiologic activity in laser resurfacing plume and debris. *Lasers Surg Med* 1998;23:172–4.

34. Hughes PS, Hughes AP. Absence of human papillomavirus DNA in the plume of erbium:YAG laser-treated warts. *J Am Acad Dermatol* 1998;38:426–8.
35. Bergbrant IM, Samuelsson L, Olofsson S, Jonassen F, Ricksten A. Polymerase chain reaction for monitoring human papillomavirus contamination of medical personnel during treatment of genital warts with CO₂ laser and electrocoagulation. *Acta Derm Venereol* 1994;74:393–5.
36. Gloster Jr HM, Roenigk RK. Risk of acquiring human papillomavirus from the plume produced by the carbon dioxide laser in the treatment of warts. *J Am Acad Dermatol* 1995;32:436–41.
37. Capizzi PJ, Clay RP, Battey MJ. Microbiologic activity in laser resurfacing plume and debris. *Lasers Surg Med* 1998;23:172–4.
38. Hughes PS, Hughes AP. Absence of human papillomavirus DNA in the plume of erbium:YAG laser-treated warts. *J Am Acad Dermatol* 1998;38:426–8.
39. Lobraico RV, Schifano MJ, Brader KR. A retrospective study on the hazards of the carbon dioxide laser plume. *J Laser Appl* 1988;1:1–8.
40. Calero L, Brusis T. Laryngeal papillomatosis—first recognition in Germany as an occupational disease in an operating room nurse [article in German]. *Laryngorhinootologie* 2003;82:790–3.
41. Ilmarinen T, Auvinen E, Hiltunen-Back E, Ranki A, Aaltonen Lm, Pitkäranta A. Transmission of human papillomavirus DNA from patient to surgical masks, gloves and oral mucosa of medical personnel during treatment of laryngeal papillomas and genital warts. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2012;269:2367–71.
42. Martinelli F, Garbi A. Change in practice in gynecologic oncology during the COVID-19 pandemic: a social media survey *Int J Gynecol Cancer* 2020;30:1101–1107. doi:10.1136/ijgc-2020-001585.
43. Centers for Disease Control and Prevention (US). Interim U.S. guidance for risk assessment and public health management of healthcare personnel with potential exposure in a healthcare setting to patients with coronavirus disease (COVID-19) [Internet]. Atlanta: CDC; 2020 [cited 2020 Mar 31]. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/guidance-risk-assesment-hcp.html>.
44. American Association of Gynecologic Laparoscopists (AAGL). Joint statement on minimally invasive gynecologic surgery during the COVID-19 pandemic [Internet]. Cypress: AAGL; 2020 [cited 2020 Mar 31]. Available from: <https://www.aagl.org/news/covid-19-joint-statement-on-minimally-invasive-gynecologicsurgery/>.
45. American College of Surgeons (ACS). COVID-19: elective case triage guidelines for surgical care [Internet]. Chicago: ACS; 2020 [cited 2020 Mar 31]. Available from: <https://www.facs.org/covid-19/clinical-guidance/elective-case>.
46. British Gynaecological Cancer Society (BGCS). BGCS framework for care of patients with gynaecological cancer during the COVID-19 pandemic [Internet]. London: BGCS; 2020 [cited 2020 Mar 31]. Available from: <https://www.bgcs.org.uk/wp-content/uploads/2020/03/BGCS-covid-guidance-v1.-22.03.2020.pdf>.
47. EAU Robotic Urology Section (ERUS). ERUS (EAU Robotic Urology Section) guidelines during COVID-19 emergency [Internet]. Amhem: ERUS; 2020 [cited 2020 Mar 31]. Available from: <https://uroweb.org/wpcontent/uploads/ERUS-guidelines-for-COVID-def.pdf>.
48. European Society for Gynaecological Endoscopy (ESGE). ESGE recommendations on gynaecological laparoscopic surgery during COVID-19 outbreak [Internet]. Leuven: ESGE; 2020 [cited 2020 Mar 31]. Available from: <https://esge.org/wp-content/uploads/2020/03/Covid19StatementESGE.pdf>.
49. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG)/British Society for Gynaecological Endoscopy (BSGE). Joint RCOG/BSGE statement on gynaecological laparoscopic procedures and COVID-19 [Internet]. London: RCOG/BSGE; 2020 [cited 2020 Mar 31]. Available from: <https://mk0britishsociep8d9m.kinstacdn.com/wp-content/uploads/2020/03/Joint-RCOG-BSGE-Statement-on-gynaecological-laparoscopic-procedures-and-COVID-19.pdf>.
50. Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons (SAGES). SAGES and EAES recommendations regarding surgical response to COVID-19 crisis [Internet]. Los Angeles: SAGES; 2020 [cited 2020 Mar 31]. Available from: <https://www.sages.org/recommendations-surgical-response-covid-19/>.
51. Society of Gynecologic Oncology (SGO). Surgical considerations for gynecologic oncologists during the COVID-19 pandemic [Internet]. Illinois: SGO; 2020 [cited 2020 Mar 31]. Available from: https://www.sgo.org/wp-content/uploads/2020/03/Surgical_Considerations_Communique.v14.pdf.

УПРАВЛЕНИЕ И ЭКОНОМИКА ФАРМАЦИИ

УДК 615.15

© Г.Я. Ибрагимова, К.Д. Сатыбалдиев, А.Д. Муратолиева, 2021

Г.Я. Ибрагимова¹, К.Д. Сатыбалдиев¹, А.Д. Муратолиева²
**ОТНОШЕНИЕ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ
РАБОТНИКОВ РЕСПУБЛИКИ КЫРГЫЗСТАН К РЕКЛАМЕ БЕЗРЕЦЕПТУРНЫХ
ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ**

¹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Уфа

²Кыргызская государственная медицинская академия им. И.К. Ахунбаева, г. Бишкек

В статье представлены результаты исследования отношения работников здравоохранения к рекламе безрецептурных лекарственных средств (ЛС) в Кыргызской Республике (КР).

Цель исследования – анализ отношения специалистов (медицинских и фармацевтических работников) к рекламе безрецептурных ЛС.

Материал и методы. Изучены документы Департамента лекарственных средств и медицинских изделий при МЗ КР, анкеты социологического опроса медицинских и фармацевтических работников (232 анкеты). Проводилась логическая, графическая и статистическая оценка контент-анализа на основе расчета в Microsoft Office Excel 2007. Анализ осуществлен на основе социологического опроса посредством анкетирования врачей и фармацевтических работников городской и сельской местности.

Результаты. Выявлены особенности рекламы ЛС, заключающиеся в специфике объектов, связанных с медициной и здоровьем, а также государственном регулировании. Определены различия и сходства отношения медицинских и фармацевтических работников к рекламе безрецептурных ЛС.

Выводы. Врачи считают, что реклама безрецептурных ЛС является источником неоправданной покупки и лоббирования интересов производителя ЛС. Фармацевтические работники отводят рекламе ключевую роль в продвижении ЛС и отмечают, что основным источником информации о безрецептурном ЛС должна быть инструкция по применению и рекомендации специалиста.

Ключевые слова: фармацевтические работники, медицинские работники, реклама, безрецептурные лекарственные средства, Кыргызская Республика.

G.Ya. Ibragimova, K.D. Satybaldiev, A.D. Muratolieva
**ATTITUDE OF MEDICAL AND PHARMACEUTICAL WORKERS OF THE KYRGYZ
REPUBLIC TO ADVERTISEMENT OF OVER-THE-COUNTER MEDICINES**

The article presents the results of the study of the attitude of medical workers to the advertisement of over-the-counter medicines in the Kyrgyz Republic (KR).

The aim of the study is to analyze the attitude of specialists (medical and pharmaceutical workers) to the advertising of over-the-counter medicines.

Material and methods. The documents of the Department of Drug Supply and Medical Equipment of the Ministry of Health of the Kyrgyz Republic, questionnaires of the sociological survey of medical and pharmaceutical workers (232 questionnaires) were studied. The results of content analysis, sociological survey, logical, graphical and statistical analysis based on the calculation in Microsoft Office Excel 2007 were evaluated. The analysis was carried out on the basis of a sociological survey using a questionnaire of doctors and pharmaceutical workers in urban and rural areas.

Results. The features of advertising of medicines are revealed, which consist in the specificity of objects related to medicine and health, as well as state regulation. The differences and similarities in the attitude of medical and pharmaceutical workers to the advertising of over-the-counter medicines are determined.

Conclusions. Doctors believe that advertising of over-the-counter drugs is a source of unjustified purchase and "lobbying" the interests of the drug manufacturer. Pharmaceutical workers assign advertisement a key role in the promotion of medicines and note that the main source of information about over-the-counter drugs should be instructions for use and recommendations of a specialist.

Key words: pharmaceutical workers, healthcare workers, advertisement, OTC drugs, Kyrgyz Republic.

Согласно закону Кыргызской Республики (КР) от 24.12.98 №155 «О рекламе», реклама – это информация (рекламная информация), распространяемая в любой форме, с помощью любых средств, о физических или юридических лицах, товарах, идеях и начинаниях, которая предназначена для неопределенного круга лиц, призвана формировать и поддерживать интерес к этим физическим и юридическим лицам, товарам, идеям и начинаниям, а также способствовать реализации товаров, идей и начинаний [1].

Реклама же лекарственных средств (ЛС) имеет свои характеристики, особенности и

специфику сферы деятельности, где взаимосвязаны интересы коммерции компаний-производителей ЛС, дистрибьюторов, продвигающих их продукцию, информационные потребности специалистов (медицинских и фармацевтических работников) и населения (потребителей). Реклама призвана формировать спрос и стимулировать сбыт.

Особенности рекламы ЛС заключаются в ее регулировании различными нормативно-правовыми документами на государственном и международном уровнях. Они ограничивают размещение рекламы в средствах массовой

информации, в которых разрешена реклама только ЛС безрецептурного отпуска. В современных условиях реклама ЛС влияет на человека и выполняет важную задачу, определяя предпочтения покупателя на многообразном рынке ЛС, помогая ему в выборе наиболее эффективного и оптимального средства для решения проблем со здоровьем. Анализ научных публикаций ученых Кыргызской Республики за последние годы (Зурдинова А., Абраимова А., Самиев А.) показал, что в основном они оценивают методы продвижения рекламы, изучение неэтичных проблем, связанных с продвижением ЛС и реализацией генерической стратегии; оценку влияния рекламы ЛС на конечного потребителя, формирование спроса и т.д. [2,3].

Помимо конечного потребителя реклама ЛС направлена и на тех, кто влияет на процесс принятия решения о покупке ЛС: врачей и фармацевтических работников. Поэтому изучение мнений специалистов о необходимости рекламирования ЛС является актуальной задачей.

Цель исследования – анализ отношения специалистов (медицинских и фармацевтических работников) к рекламе безрецептурных ЛС.

Материал и методы

Исходными данными явились материалы Департамента лекарственных средств и медицинских изделий при МЗ КР, а также анкеты для проведения социологического опроса среди медицинских и фармацевтических работников (232 анкеты). Использовались методы логического, графического и статистического изучения контент-анализа, социологического опроса с использованием Microsoft Office Excel 2007.

Результаты и обсуждение: согласно указаниям Департамента лекарственных средств и медицинских изделий при Минздраве КР рекламированию подлежат только те средства, которые имеют статус зарегистрированных ЛС и указаны в единой информационной системе ЛС (<http://212.112.103.101/reestr>). Анализ заявлений рекламодателей Департамента лекарственных средств и медицинских изделий при Минздраве КР выявил, что в 2018 году на рекламу безрецептурных ЛС среди населения на ТВ, радио, для размещения на баннерах было предложено 600 наименований ЛС.

Определено, что существует закономерность рекламирования ЛС по временам года: в весенне-летний период представляются рекламные материалы на антигистаминные

препараты, противоастматические, сосудосуживающие капли, иммуномодуляторы, средства для орошения ЛОР-органов, противодиарейные, сорбенты. Для зимнего периода характерны противовирусные средства, жаропонижающие ЛС, витамины, различные пастилки от кашля. Постоянно рекламируются (вне сезона) гомеопатические средства, антикоагулянты для местного применения; иммуномодуляторы; фитопрепараты; отхаркивающие, седативные, диуретические средства растительного происхождения, ЛС экстренной посткоитальной контрацепции. Анализ производителей ЛС показал, что в основном рекламируются европейские – 40% (Германия, Польша, Франция, Дания и т.д.), российские – 19%, китайские – 7%, а на долю отечественных ЛС приходится всего 1%.

Для изучения мнений специалистов о необходимости и выявлении их отношения к рекламе безрецептурных препаратов нами были разработаны две анкеты социологического опроса: для медицинских работников и фармацевтических работников, включающие по 18 вопросов. В опросе приняли участие 160 фармацевтических работников аптечных сетевых организаций («Айболит», «Неманфарм», «Фарма-мир», «Лекарь» (Бимедфарм), «Лектос»), а также 72 медицинских работника, представляющие государственные и частные медицинские организации («Витамед», «Нео-мед», «Human», «On-clinical», «Кортекс»). Опрос был проведен в городской (78%) и сельской местности КР (22%).

Первоначально нами был составлен портрет наших респондентов: основной контингент как среди медицинских работников, так и среди фармацевтических работников составляют женщины – 77 и 98% соответственно; с высшим образованием – 100% медицинского и 39% фармацевтического персонала; стаж работы специалистов – от 12 до 27 лет.

Основным источником рекламы для медицинских и фармацевтических работников является реклама в СМИ (87%), но некоторые респонденты учитывают рекламу на интернет сайтах производителей ЛС (18%), газеты «Новости фармации» (9%) и специализированных профессиональных изданиях «Здоровоохранение Кыргызстана МЗ КР» (5%), «Вестник Государственной Медицинской Академии им. И.К. Ахунбаева» (5%), а также в российских специализированных медицинских и фармацевтических журналах (22%).

Работники аптек уверены, что потребители ЛС в большей степени доверяют рекламе безрецептурных лекарственных средств из те-

левидения (55%), газет и журналов (38%), листовок и плакатов (7%) с учетом того, что основной источник запоминания информации – это визуальное и слуховое восприятие. Медицинские же работники (36%) склонны к тому, что пациенты не доверяют рекламе безрецептурных ЛС; считают, что пациенты доверяют рекламе на телевидении – 21%, по 11% пациентов доверяют рекламе на общественном транспорте и плакатах, помещенных в газетах и журналах – по 13%, на радио – 7%.

По мнению фармацевтических работников реклама безрецептурных препаратов влияет на выбор покупателей: иногда – 58%, «влияет всегда» – 19%, не влияет – 23%. В свою очередь реклама на медицинских работников не оказывает влияния у 43% респондентов, влияет иногда у 39%, влияет всегда у 18% (рис. 1).

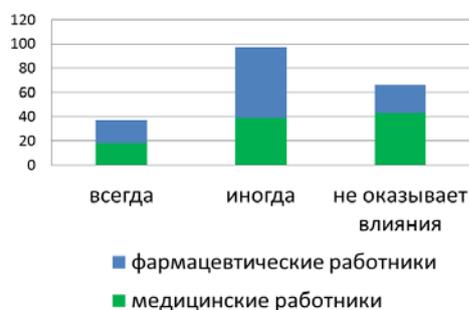


Рис. 1. Влияние рекламы на респондентов

Более 45% работников аптек и 38% медицинских работников в вопросе о запрете рекламы ЛС безрецептурного отпуска считают, что реклама предоставляет потребителю необходимую и полезную информацию. Однако 20% фармацевтических и 24% медицинских работников высказали мнение, что реклама безрецептурных ЛС предоставляет неполную и/или ложную информацию. С высказыванием «реклама – двигатель торговли» согласились 35% фармацевтических работников и 46% медицинских работников (рис. 2).

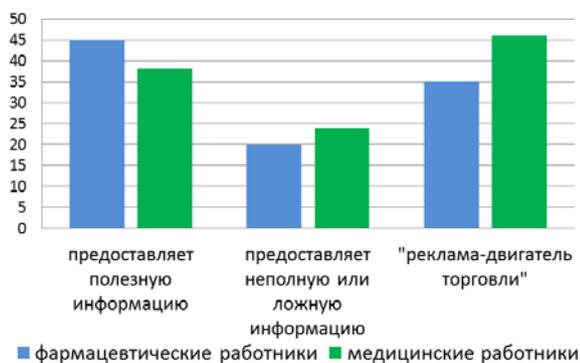


Рис. 2. Информативность рекламы

Более половины респондентов среди медицинских (58%) и фармацевтических

(54%) работников сталкиваются с неоправданным и бесконтрольным потреблением безрецептурных ЛС и выступают за необходимость запрета скрытой рекламы ЛС.

Все наши респонденты отметили, что кроме эффективности действия безрецептурного ЛС в рекламе уделяется внимание производителю ЛС (54%), удобству применения ЛС (40%), дизайну упаковки (31%), оформлению рекламного содержания (11%), этичности рекламы (6%).

Интересно отметить, что почти все фармацевтические работники (88%) в вопросе о соблюдении этических норм продвижения безрецептурных ЛС на рынке едины во мнении. А медицинские работники (58%) считают, что реклама нарушает этические нормы.

Фармацевтические работники считают, что реклама безрецептурных ЛС увеличивает продажи производителя ЛС (61%), нацелена на информирование потребителя и повышает уровень знаний о ЛС, их грамотном применении (46%). Однако 39% работников аптек считают, что реклама ЛС создает впечатление о необходимости его приобретения без назначения врачом и возможности самолечения. Медицинские же работники склоняются к тому, что в первую очередь реклама безрецептурных ЛС направлена на увеличение продаж производителя ЛС (7%), создание у населения впечатления необходимости покупки ЛС и возможности самолечения, и лишь 26% считают, что реклама безрецептурного ЛС действительно выполняет информационную роль (рис. 3).

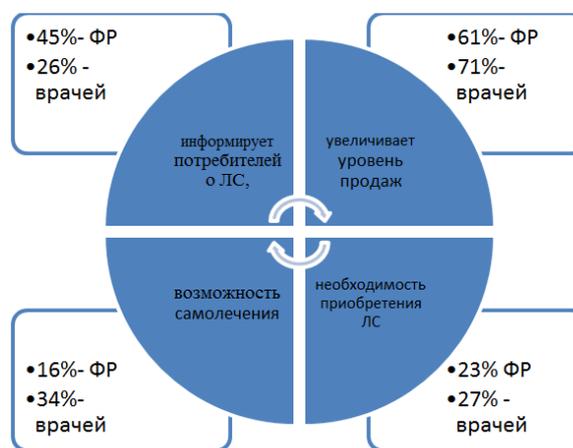


Рис. 3. Мотивационные факторы рекламы для медицинских и фармацевтических работников

Телефонные линии (справочные) сетевых аптек для получения дополнительной информации о безрецептурном ЛС, которое рекламируется, не были отмечены ни в одной из опрошенных категорий.

Выявлено, что как для аптечных, так и для медицинских работников главным источником информации о безрецептурных ЛС является инструкция по применению ЛС. Это отметили 60% респондентов, а справочные издания по ЛС, книги (учебники по фармакологии) – 31%, информация от медицинских представителей – 41%, интернет – 18%, реклама – 6%. И фармацевтические и медицинские работники считают, что реклама, как правило, приукрашивает реальную эффективность безрецептурных ЛС.

Фармацевтические работники (43%) руководствуются рекламной информацией при рекомендации пациентам безрецептурных ЛС, редко ее используют при рекомендации ЛС посетителям (57% респондентов), а врачи (86%) при назначении ЛС пациентам не обращают на нее внимания, руководствуются рекламой безрецептурных ЛС только 14% медицинских работников.

Выводы

Результаты проведенных исследований показали, что реклама безрецептурных ЛС в

Кыргызской Республике обладает особенностями, что объясняется спецификой объектов, связанных с медициной и здоровьем.

Работники здравоохранения выступают за запрет скрытой рекламы и считают, что реклама безрецептурных ЛС является источником неоправданной покупки и лоббирования интересов производителя ЛС. Участники опроса отмечают навязчивость рекламы и приукрашивание реальной эффективности безрецептурных ЛС.

Фармацевтические работники лояльнее относятся к вопросам относительно целей рекламы, считают ее помощником в продвижении безрецептурных ЛС и повышении продаж производителей. Они указывают на ее информационную роль среди населения, но в то же время отмечают, что основным источником знаний о безрецептурном ЛС должны быть инструкции по применению, рекомендации врача или фармацевтического работника медицинского учреждения.

Сведения об авторах статьи:

Ибрагимова Гузель Ярулловна – д.фарм.н. профессор, завкафедрой управления и экономики фармации с курсом медицинского и фармацевтического товароведения ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 8. E-mail: iguzel27@yandex.ru.

Сатыбалдиев Кубатбек Жумабекович – аспирант кафедры управления и экономики фармации с курсом медицинского и фармацевтического товароведения ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 8. E-mail: satybalдиеv67@mail.ru.

Муратолиева Анарбуу Джапаровна – к.фарм.н., доцент, завкафедрой фармакогнозии и химии лекарств КГМА им.И.К.Ахунбаева. Адрес: Кыргызская Республика, г. Бишкек ул. Ахунбаева, 92. E-mail: anarbuu@mail.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Закон Кыргызской Республики от 24.12.98 №155 «О рекламе URLM <http://cbd.minjust.gov.kg/act/view/ru-ru/162>» (Дата обращения 20.01.2021).
2. Абдраимова А. Оценка влияния регулирующего воздействия на продвижение лекарственных средств / А. Абдраимова, А. Зурдинова, А. Самиев // Исследовательский проект МЕТА/НАИ. – Бишкек, 2015. – 72 с.
3. Зурдинова, А.А. Проблемы продвижения лекарственных средств в Кыргызской Республике // Обзоры поликлинической фармакологии лекарственной терапии. – 2018. – Т.16, №3. – С. 54-59. Doi: 10.17816/RCF 16354-59.

REFERENCES

1. Zakon Kyrgyzskoy Respubliki ot 24.12.98 №155 O reklame URLM <http://cbd.minjust.gov.kg/act/view/ru-ru/162> (Data obrashheniya 20.01.2021). (In Russ.).
2. Abdraimova A., Zurdinova A., Samiev A. Ocenka vlijaniya regulirujushhego vozdejstvija na prodvizhenie lekarstvennyh sredstv. - Issledovatel'skij proekt META/NAI. – Bishkek, 2015.-72 s. (In Russ.).
3. Zurdinova A.A. Problemy prodvizhenija lekarstvennyh sredstv Kyrgyzskoy Respubliki // Obzory poliklinicheskoj farmakologii i lekarstvennoj terapii. - 2018. – T.16. - № 3. – S. 54-59. Doi: 10.17816/RCF 16354-59. (In Russ.).

КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

УДК [616.98:578.825].13 (048.8)
© Н.А. Суздальцева, Т.В. Суздальцева, 2021

Н.А. Суздальцева¹, Т.В. Суздальцева² ОЦЕНКА ЭКСПРЕССИИ БЕЛКОВ ВИРУСА ЭПШТЕЙНА–БАРРА В КЛЕТКАХ ПОЛИПОВ НОСА

¹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Уфа

²АО «Лечебно-диагностический центр иммунологии и аллергологии», г. Самара

Учитывая широкую распространенность инфекции, вызванной вирусом Эпштейна–Барра (ВЭБ), и способность данного вируса поражать клетки носоглотки, перед нами была поставлена цель – определить роль ВЭБ в развитии неаллергического полипозного риносинусита.

Материал и методы. Проведено изучение 20 полипов носа, полученных при полипэктомии у 20 пациентов с непереносимостью нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Оценка экспрессии белков ВЭБ выполнялась в полипах носа методом иммуногистохимии. Статистический анализ результатов осуществлялся с помощью стандартных пакетов прикладных программ «Microsoft Excel 2007», «Statistica 6.0».

Результаты. Специфические белки ВЭБ обнаружены во всех исследуемых полипах носа. LMP 1- белок выявлен в 75% полипов, большинство эпителиальных клеток не имели данный белок. Белок PE2 экспрессировался во многих эпителиальных клетках (в 80% случаев) и клетках воспаления (в 65% случаев). Белок EBV3 определялся преимущественно в цитоплазме лимфоцитов (в 65% случаев).

Выводы. При неаллергическом полипозном риносинусите ведущим является воспалительный эндотип полипов с преобладанием фибринозно-отечного компонента. В клетках полипов носа при НПВП-индуцированной патологии в 100% случаев экспрессируются белки ВЭБ. LMP1 и EBV3-белки выявляются преимущественно в клетках воспаления, тогда как PE2-белок обнаруживается в эпителиальных и стромальных клетках.

Ключевые слова: Эпштейна–Барра вирусная инфекция, полипы носа, непереносимость НПВП.

N.A. Suzdaltseva, T.V. Suzdaltseva EVALUATION OF EPSTEIN-BARR VIRUS PROTEIN EXPRESSION IN CELLS OF NASAL POLYPS

Given the wide prevalence of Epstein-Barr virus (EBV) infection and the ability of the virus to infect nasopharyngeal cells, the goal was to determine the role of EBV investigate the expression of EBV proteins in the tissues of nasal polyps in non-allergic polypous rhinosinusitis (NAPR).

Material and methods. A study of 20 nasal polyps obtained during polypectomy in patients with intolerance to nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) was conducted. The expression of Epstein-Barr virus proteins was evaluated by immunohistochemistry. Statistical assessment was conducted using basic software package «Microsoft Excel 2007», «Statistica 6.0».

Results. Specific EBV proteins were found in all the studied nasal polyps. LMP 1-protein was detected in 76% of polyps, most epithelial cells did not express this protein. The PE2 protein was expressed in many epithelial cells (in 80% of cases) and inflammatory cells (in 64% of cases). The EBV3 protein was detected mainly in the cytoplasm of lymphocytes (in 65% of cases).

Conclusion: In NAPR, the leading is the inflammatory endotype of polyps with a predominance of the fibroedematous component. In the cells of nasal polyps with NSAID-induced pathology, EBV proteins are expressed in 100% of cases. LMP1 and EBV3 proteins are detected mainly in inflammatory cells, while PE2 protein is detected in epithelial and stromal cells.

Key words: Epstein-Barr viral infection, nasal polyps, NSAID intolerance.

Распространенность назального полипоза существенно различается в разных популяционных субгруппах [1,2]. Так, наиболее часто он встречается при аллергическом грибковом синусите (66-100% случаев), непереносимости аспирина (в 36-72% случаев), фиброзном цистите у взрослых (в 50% случаев). Хронический полипозный риносинусит является гетерогенной патологией как по клиническим проявлениям, так и по механизмам развития [3,4]. У большинства пациентов с хроническим полипозным риносинуситом выявляется Th2- тип воспалительного иммунного ответа [5]. Наиболее сложным для диагностики и лечения является неаллергический эозинофильный полипоз носа (НЭПН), ассоциированный с непереносимостью нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Указанный эндотип забо-

левания отличается прогрессирующим течением, частым рецидивированием, стойкой аносмией, стероидозависимостью. В основе его лежит дефект метаболизма арахидоновой кислоты с гиперпродукцией цистеиниловых лейкотриенов [6]. Остается неясной этиология НЭПН. Учитывая широкую распространенность инфекции, вызванной вирусом Эпштейна–Барра (ВЭБ), и способность вируса поражать клетки носоглотки [7], перед нами была поставлена цель – определить роль ВЭБ в развитии неаллергического полипозного риносинусита.

Задачи работы:

1. Провести иммуногистохимический анализ белков ВЭБ: LMP, EBV-3 и PE2 – в клетках полипов носа.

2. Установить локализацию вирусспецифических белков ВЭБ в клетках полипов.

Материал и методы

Оценку экспрессии белков вируса Эпштейна–Барра в 20 полипах носа, полученных от 20 пациентов с НПВП-индуцированным назальным полипозом, проводили методом иммуногистохимии. В настоящей работе использован иммуноферментный вариант иммуногистохимии, предполагающий применение следующих реагентов: смесь лиофилизированных мышинных моноклональных антител (CS1, IgG1, CS2, IgG1, CS3, IgG1, CS4, IgG1) к латентному мембранному протеину (LMP) вируса Эпштейна–Барра (NCL-EBV-CS1-4), лиофилизированные мышинные моноклональные антитела IgG2a клон EL8 к NCL-EBI-3, лиофилизированные мышинные моноклональные антитела IgG1 клон PE2 к NCL-EBV-PE2 (Novocastra, LeacaBiosystems, Англия). Материал для исследования забирался у пациентов сразу после оперативного вмешательства, затем фиксировался в 10% формалине на фосфатном буфере pH 6,8-7,2 в соотношении 1:20. Получение парафиновых блоков из фиксированного материала (полипы) осуществлялось в автоматическом режиме на вакуумном инфильтративном процессоре «The Tissue – TekVIP» (Германия). На микротоме Microtomeachariot LeicaSM 2000R (Германия) с применением одноразовых микротомных ножей получали срезы толщиной 4 мкм. Срезы переносили на стекла Polysinlildes (Германия) (два среза на одно стекло) и высушивали. Процесс депарафинизации проводился с использованием ксилола и этанола. Для окрашивания препаратов использовали гематоксилин и эозин. Иммуногистохимическое исследование проводилось в лаборатории АО «ЛДЦ Иммунологии и Аллергологии» с использованием моноклональных антител к LMP-1 (разведение 1:100), EBI-3 (разведение 1:100), EBV-PE2 (разведение 1:100). Видеомикроскопическая оценка препаратов осуществлялась на световом микроскопе Micros 300 при суммарном увеличении $\times 720$ (окуляры 18, объектив 40) и с использованием масляной иммерсии (окуляры 18, объектив 100). Признаком специфического окрашивания было появление коричневого цвета мембраны и цитоплазмы клеток. Статистический анализ результатов проводился с помощью стандартных пакетов прикладных программ «Microsoft Excel 2007», «Statistica 6.0».

Результаты и обсуждение

Гистологическая картина большинства (14 случаев) исследуемых полипов была характерной для фиброзно-отечной формы па-

тологии с характерными для нее признаками мукозита, изъязвления слизистой, плоскоклеточной метаплазии, гиперплазии эпителиальных и бокаловидных клеток, утолщения базальной мембраны. В воспалительном инфильтрате во всех полипах преобладали эозинофилы, лимфоциты, плазматические и тучные клетки. На рис. 1 видны выраженный отек тканей; признаки хронического воспаления с массивной инфильтрацией стромы, сегментоядерными лейкоцитами, лимфоцитами, тучными и плазматическими клетками.

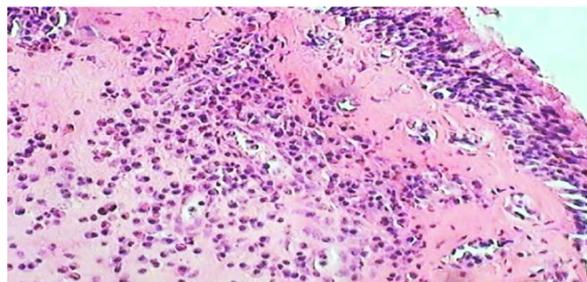


Рис. 1. Гистологическая картина неаллергического полипа носа. Увел. $\times 1800$. Окраска гематоксилином и эозином

В 6 случаях при длительном течении полипоза имела место картина преимущественно пролиферативной фазы воспаления, которая характеризовалась значительным увеличением количества лимфоцитов и плазматических клеток в строме.

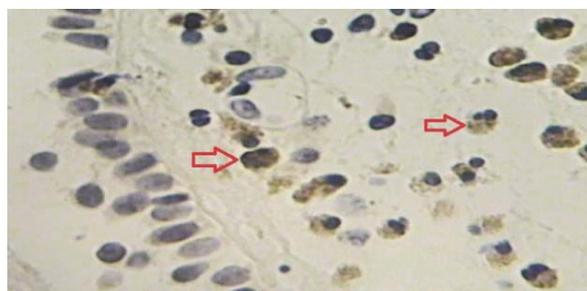


Рис. 2. Иммуногистохимическая картина НПВП-индуцированного полипа: признаки экспрессии LMP-белка в клетках воспалительного экссудата. Увел. $\times 1800$. Окраска гематоксилином

Специфические белки ВЭБ обнаружены во всех исследуемых полипах носа. На рис. 2 показана экспрессия LMP 1-белка на клетках полипов.

Данный белок выявлен в 75% полипов. Как видно из рис. 1 и 2, большинство эпителиальных клеток не экспрессировали LMP1-белок (в 95% случаев). Тогда как в клетках стромы, в том числе в лимфоцитах (в 65% случаев), макрофагах (в 60% случаев), гранулоцитах (в 70% случаев), плазматических (в 60% случаев) и тучных клетках (в 40% случаев), отмечалось наличие иммунохимической метки. На рис. 3 отражена экспрессия белка PE2 ВЭБ.

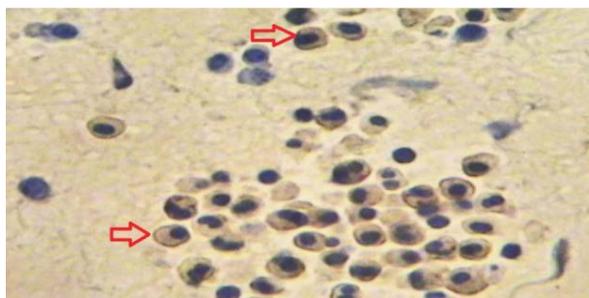


Рис. 3. Иммуногистохимическая картина НПВП-индуцированного полипа: признаки экспрессии PE2-белка в клетках эпителия и воспалительного экссудата. Увел.×720. Окраска гематоксилином

Как видно из рис.3, данная иммуногистохимическая метка обнаружена в 85% полипов носа. Белок PE2 экспрессировался во многих эпителиальных клетках (в 80% случаев) и клетках воспаления, в частности в гранулоцитах (в 65% случаев), лимфоцитах (в 45% случаев), тучных клетках (в 40% случаев).

Белок EB13 также выявлен в большинстве исследуемых полипах (85% случаев), он определялся преимущественно в цитоплазме лимфоцитов (в 65% случаев), макрофагов (в 40% случаев), эозинофилов (в 55% случаев) (рис. 4).

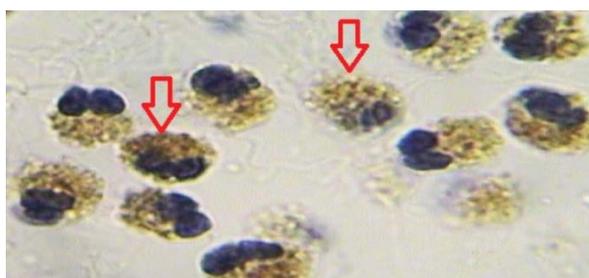


Рис. 4. Иммуногистохимическая картина НПВП-индуцированного полипа: признаки экспрессии EB13-белка в клетках воспаления. Увел.×1800. Окраска гематоксилином

В проведенном исследовании впервые получены результаты выявления различных белков ВЭБ при НЭПН. Известно, что развитию именно этой формы полипоза носа вирусной этиологии уделяется наибольшее внимание [7,8]. До настоящего времени были опубликованы противоречивые данные по экспрессии отдельных вирусных белков в полипах без учета патогенетической формы полипоза носа [9]. С помощью метода иммуногистохимии убедительно продемонстрировано, что экспрессия трех патогенетически значимых белков ВЭБ выявляется не только на клетках эпителия слизистой полипов носа, но и на клетках, участвующих в развитии воспалительного процесса, в

том числе сегментоядерных лейкоцитах, макрофагах, лимфоцитах, плазматических и тучных клетках. Ряд авторов [8,9] при исследовании полипов носа методом ПЦР выявили ДНК ВЭБ у большинства пациентов. Вирус присутствовал только в стромальных лимфоцитах. В 3% случаев в единичных стромальных клетках с помощью иммуногистохимического метода обнаружены белки ВЭБ: EBNA -2, LMP -1 и ZEBRA [9]. Обнаружение вирус-специфических белков LMP, EB13, PE2 в различных клетках полипов свидетельствовало о роли ВЭБ-инфекции в развитии полипозного риносинусита, ассоциированного с НПВП-непереносимостью. Известна способность LMP-1 усиливать выживаемость ВЭБ, пролиферацию В-лимфоцитов и других инфицированных клеток [4,9]. Установлено, что белок EB13 ингибирует продукцию интерлейкина-12 и развитие Th1-иммунного ответа, а белок PE2 индуцирует синтез интерлейкина-10 подобного противовоспалительного протеина, который является сильным ингибитором воспаления [4]. В соответствии с полученными данными предлагается рассматривать хронический неаллергический полипоз носа, индуцированный НПВП, как один из фенотипов респираторной патологии, ассоциированной с хронической ВЭБ-инфекцией. Метод иммуногистохимии для выявления белков ВЭБ может в дальнейшем использоваться для диагностики ВЭБ-ассоциированных фенотипов полипоза носа, в том числе НПВП-индуцированного неаллергического эозинофильного полипоза, который был объектом изучения в проведенной работе. Научные исследования в этом направлении представляются значимыми.

Выводы

1. При полипозе носа, ассоциированном с непереносимостью нестероидных противовоспалительных препаратов, ведущим является воспалительный эндотип полипов с преобладанием фиброзно-отечного компонента.
2. В клетках полипов носа при НПВП-индуцированной патологии в 100% случаев экспрессируются белки вируса Эпштейна–Барра.
3. Вирус-специфические белки LMP1- и EB13 выявляются преимущественно в клетках воспаления, тогда как белок PE2 обнаруживается как в эпителиальных, так и в стромальных клетках.

Сведения об авторах статьи:

Суздальцева Наталья Алексеевна – аспирант кафедры инфекционных болезней с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail:germi@mail.ru.

Суздальцева Татьяна Владимировна – д.м.н., врач аллерголог-иммунолог высшей категории, профессор АО «ЛДЦ Аллергологии и иммунологии». Адрес: 443031, г. Самара, ул. Пр. Кирова, 435. E-mail:batan.58@mail.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Волков, А.Г. Хронические полипозные риносинуситы: вопросы патогенеза и лечения /А.Г. Волков, С.Л. Трофименко: учебное пособие. – Ростов-на-Дону: Ид-во: РостГМУ, 2007. – 48 с.
2. Золотова, Т.В. Структурно-патогенетические аспекты антрохоанальных полипов / Т.В.Золотова // Российская ринология. – 2015. – №23(1). – С. 29-32.
3. Пискунов, С.З. К вопросу о патогенезе и морфогенезе антрохоанальных полипов / С.З. Пискунов// Российская ринология. – 2007. – №3. – С.22-27.
4. Львов, Н.Д. Ключевые вопросы диагностики Эпштейн–Барра-вирусной инфекции / Н.Д. Львов, Е.А. Дудукина // Инфекционные болезни. – 2013. – № 3. – С. 45-52.
5. Рязанцев, С.В. Полипозные риносинуситы: этиология, патогенез, клиника и современные методы лечения /С.В. Рязанцев, А.А. Марьяновский: методические рекомендации. – СПб.: Политехника. – 2006. – С. 16-20.
6. Суздальцева, Т.В. Аспирин-индуцированная бронхиальная астма, иммунопатологический образ, патогенетические подходы к диагностике и лечению / Т.В. Суздальцева. Дисс. д-ра мед. наук. – Новосибирск, 2000. – 420 с.
7. Mygind N. Nasal polyposis, eosinophil dominated inflammation, and allergy/ N. Mygind, R.Dahl, C.Bachert// Thorax.-2000.-№ 55 -P.79-80.
8. Settupane G.A. Nasal polyps: epidemiology, pathogenesis and treatment/ G.A.Settipane, V.J.Lund, M. Tos // Providence, Rhode Island 6 The New England and Regional Allergy Proceeding:1997.p.17-24
9. Qian Tao, Gopesh Srivastava, Paul Dickens, and Faith C. S. Ho. Detection of Epstein-Barr Virus-Infected Mucosal Lymphocytes in Nasal Polyps/ Q.Tao [et al.]//American Journal ofPathology.-1996.-№149 (4).-p.1111-1118

REFERENCES

1. Volkov A.G.,Trofimenko S.L. Hronicheskie polipoznye rinosinusity: voprosy patogeneza i lechenija.Uchebnoe posobie. Rostov-na-Donu.-RostGMU:2007; 48 s.
2. Zolotova T.V. Strukturno- patogeneticheskie aspekty antrohoanal'nyh polipov. Rossijskaja rinologija. 2015; 23(1): 29-32. (in Russ.)
3. Piskunov S.Z. K voprosu o patogeneze i morfogeneze antrohoanal'nyh polipov. Rossijskaja rinologija. 2007;3:22-27. (in Russ.)
4. L'vov N.D., Dudukina E.A. Kljuchevye voprosy diagnostiki Jepshtejna–Barra-virusnoj infekcii. Infekcionnye bolezni. 2013; 3: 45-52. (in Russ.)
5. Rjazancev S.V., Mar'janovskij A.A. Polipoznye rinosinusity: jetiologija, patogeneza, klinika i sovremennye metody lechenija. Metodicheski erekomendacii. SPb.: Politehnika,2006. (in Russ.)
6. Suzdal'cevaT.V. Aspirin-inducirovannaja bronhial'naja astma, immunopatologicheskij obraz, patogeneticheskie podhody k diagnostike i lecheniju. Diss. d-ramed. Nauk:2000;420 s. (in Russ.)
7. Niels Mygind, Ronald Dahl, Claus Bachert Nasal polyposis, eosinophil dominated inflammation, and allergy.Thorax:2000; 55: 79-80.
8. Settupane G.A., LUND VJ, Tos M Nasal polyps: epidemiology, pathogenesis and treatment Providence, Rhode Island6The New England and Regional Allergy Proceeding:1997:17-24
9. Qian Tao, Gopesh Srivastava, Paul Dickens, and Faith C. S. Ho. Detection of Epstein-Barr Virus-Infected Mucosal Lymphocytes in Nasal Polyps American Journal ofPathology.1996; 149 (4): 1111-1118.

УДК 616.981.21/958.7

© Л.А. Хасанова, В.А. Мартынов, 2021

Л.А. Хасанова, В.А. Мартынов
**КЛИНИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ
 У ПАЦИЕНТОВ С СЕРОЗНЫМИ МЕНИНГИТАМИ
 В ПЕРИОД РЕКОНВАЛЕСЦЕНЦИИ**

*ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет
 им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, г. Рязань*

Цель исследования. Оценить клиническую значимость транскраниального триплексного сканирования (ТТС) сосудов Виллизиева круга у больных с серозным менингитом в период реконвалесценции.

Материал и методы. Обследованы 32 пациента: 22 с серозным энтеровирусным менингитом в период реконвалесценции и 10 пациентов из группы контроля. Больным с серозным менингитом в остром периоде впервые 10 дней госпитализации проведена оценка силы головных болей по визуально-аналоговой 10-балльной шкале. В день выписки проводился неврологический осмотр. Пациентам назначалось ТТС сосудов Виллизиева круга с оценкой показателей скоростей и индекса сопротивления (Pi) артерий головного мозга.

Результаты. При анализе показателей ТТС сосудов головного мозга у больных с серозным менингитом в период реконвалесценции были выявлены значительные (100% обследуемых) отклонения гемодинамических показателей в артериях Виллизиева круга и венах Розенталя.

Выводы. Транскраниальное триплексное сканирование сосудов головного мозга у больных с серозным менингитом является клинически значимо в период реконвалесценции. Оно позволяет оценить динамику функциональных нарушений при данных нейроинфекциях.

Ключевые слова: серозный менингит, сосуды головного мозга.

L.A. Khasanova, V.A. Martynov
**CLINICAL SIGNIFICANCE OF CEREBRAL HEMODYNAMICS
 IN PATIENTS WITH SERIOUS MENINGITIS DURING RECONVALESCENCE**

Purpose of the study. To assess the clinical significance of transcranial triplex scanning (TTS) of the vessels of the Willis circle in patients with serous meningitis during the period of convalescence.

Material and methods. 32 patients were examined. 22 patients with serous enteroviral meningitis during the period of convalescence and 10 patients in the control group. Patients with serous meningitis in the acute period in the first 10 days of hospitalization were assessed for the strength of headaches using a visual analogue 10-point scale. On the day of discharge from the hospital, a neu-

rological examination was performed. After the end of hospitalization, the patients were prescribed TTS of the vessels of the Willis circle with an assessment of the velocity parameters and the resistance index (Pi) of the cerebral arteries.

Results. Analysis of TTS indices of cerebral vessels in patients with serous meningitis during the period of convalescence revealed significant (in 100% of the subjects) deviations of hemodynamic indices in the arteries of the Willis circle and veins of Rosenthal.

Conclusions. Transcranial triplex scanning of cerebral vessels in patients with serous meningitis is clinically significant during the period of convalescence and makes it possible to assess the dynamics of functional disorders in these neuroinfections.

Key words: serous meningitis, cerebral vessels.

Период реконвалесценции у больных серозным менингитом часто сопровождается неспецифическими нарушениями с преобладанием церебрастенического синдрома [1,2]. Результаты исследований свидетельствуют, что состояние церебральной гемодинамики отражает патогенетическую сущность происходящих интратекальных процессов [3-5]. В настоящее время применяется транскраниальное триплексное сканирование (ТТС) артерий Виллизиева круга в остром периоде различных форм менингита [6]. Благодаря неинвазивности и безопасности этот метод позволяет проводить динамическое наблюдение за больными с серозным менингитом как в острой фазе, так и в фазе реконвалесценции [7-9]. Вопрос клинической значимости исследования церебральной гемодинамики с помощью ТТС сосудов Виллизиева круга у больных с серозным менингитом в период реконвалесценции побудил нас к проведению настоящего исследования.

Цель исследования – оценить клиническую значимость изменений церебральной гемодинамики, выявленных методом ТТС сосудов Виллизиева круга у больных серозными менингитами в период реконвалесценции.

Материал и методы

Обследованы 32 пациента, из них 22 с серозным менингитом в период реконвалесценции. Возраст пациентов: от 21 года до 37 лет, средний возраст 27 ± 5 лет. Этиология менингита у всех обследуемых была энтеровирусной. Диагноз подтверждался вирусологически (положительная полимеразная цепная реакция смывов из зева и проб кала). Острый период менингитов у обследуемых пациентов протекал со средней тяжестью. Пациенты наблюдались с момента поступления в стационар (ГБУ РО «КБ им. Н.А. Семашко», главный врач Сорокина Л.Ю.) и в течение 110 дней после выписки из инфекционного отделения. Сравнение проводилось с группой контроля из 10 человек в возрасте 22-30 лет, средний возраст 24 ± 2 года. Больным с серозным менингитом в остром периоде в первые 10 дней госпитализации проведена оценка выраженности головных болей по визуальной аналоговой 10-балльной шкале (ВАШ). В день выписки из стационара проводился неврологический осмотр. После выписки пациентам проводилось транскраниальное триплексное сканиро-

вание артерий Виллизиева круга на аппарате Toshiba Nemio 580-XG. Транстемпоральным и субокципитальным доступами лоцированы переднемозговые, среднемозговые, заднемозговые, позвоночные артерии, основная артерия и вены Розенталя. При оценке сосудистого русла учитывали скоростные показатели кровотока: пиковая систолическая скорость, средняя скорость кровотока, индекс сопротивления Гослинга, а также состояние комплекса медиантима, хода сосуда, его диаметр.

Статистическую обработку полученных результатов выполняли с использованием программ Statistica 5.0. Для сравнения количественных признаков, имеющих нормальное распределение, использовался критерий Стьюдента. Анализ достоверности различий относительных величин выполнялся по критерию Пирсона χ^2 . Для выявления корреляционных взаимосвязей использовался метод ранговых корреляций Спирмена.

Проводилась оценка и статистическая обработка следующих показателей:

1. Степень выраженности изменений параметров линейной скорости кровотока (ЛСК), средней скорости кровотока (ССК) и индекса сопротивления (Pi) артерий головного мозга в сравнении с контрольной группой. Вены Розенталя оценивались только по линейной скорости кровотока.

2. Корреляционный анализ степени выраженности изменений параметров ТТС сосудов головного мозга у больных и выраженности головных болей по шкале ВАШ в острый период серозного менингита.

3. Корреляционный анализ степени выраженности изменений параметров ТТС сосудов головного мозга у больных серозными менингитами и степени выраженности симптомов церебрастенического синдрома в наблюдаемый катамнестический период.

4. Корреляционный анализ степени выраженности изменений параметров ТТС сосудов головного мозга у больных серозными менингитами и возраста пациентов.

Результаты

При анализе показателей транскраниального триплексного сканирования артерий Виллизиева круга у больных серозным менингитом в период реконвалесценции выявлено увеличение скоростных показателей линейной скорости

кровотока и средней скорости кровотока артерий основания головного мозга у всех обследуемых пациентов. Повышение линейных и средних скоростных показателей наблюдалось у реконвалесцентов менингита в переднемозговых артериях в 45,5% (5) случаев, в среднемозговых артериях – в 90,9% (10) ($p \leq 0,01$) случаев, в позвоночных артериях – в 80% (8) ($p \leq 0,05$), основной артерии – в 62,5% (5 из 8) случаев ($p \leq 0,05$). В заднемозговых артериях отмечается снижение линейной и средней скорости кровотока в 63,6% (7) случаев. Линейные скоростные показатели вен Розенталя у больных с серозным менингитом в период реконвалесценции были увеличены у 100% (11) пациентов в сравнении с группой контроля ($p \leq 0,01$), что можно интерпретировать как существенное затруднение венозного оттока.

Показатели индекса сопротивления (P_i), отражающие состояние сосудистого тонуса, повышались в передних и средних мозговых артериях у 72,7% (16) больных с серозным менингитом в наблюдаемый период реконвалесценции. Снижение показателей сосудистого тонуса отмечалось в заднемозговых артериях у 72,7% (16 из 22) пациентов, позвоночных артерий у 80% (16 из 20) пациентов ($p \leq 0,05$).

При анализе зависимости степени выраженности изменений параметров ТТС сосудов головного мозга у больных в период реконвалесценции от выраженности головной боли по ВАШ в острый период серозного менингита выявлена слабая обратная корреляционная зависимость показателя P_i артерий головного мозга от степени выраженности болевого синдрома. Отмечалась достоверная ($p \leq 0,05$) обратная корреляционная зависимость индекса P_i в передних и средних мозговых артериях от показателей выраженности головных болей по ВАШ на момент выписки больных из стационара.

При анализе корреляционной зависимости показателей линейных и средних скоростей артерий и вен головного мозга у больных с серозным менингитом в период реконвалесценции не выявлено различий в степени выраженности головной боли по ВАШ в острый, ранний периоды выздоровления и на момент окончания стационарного лечения.

Анализ зависимости степени выраженности изменений параметров ТТС артерий и вен Виллизиева круга у больных с серозным менингитом от степени выраженности симптомов церебрастенического синдрома в наблюдаемый катамнестический период выявил прямо пропорциональную зависимость показателей P_i сосудов головного мозга и средних скоростей вен Розенталя от степени

выраженности симптомов церебрастенического синдрома с достоверностью $p \leq 0,05$ по переднемозговым артериям.

Выявлена обратно пропорциональная зависимость индексов сопротивления переднемозговых ($p \leq 0,05$) и среднемозговых артерий, и скоростных показателей линейной и средней скорости кровотока основной артерии и вен Розенталя у больных серозными менингитами в период реконвалесценции в зависимости от возраста.

Обсуждение

Таким образом, анализ показателей ТТС сосудов головного мозга у больных с серозным менингитом в период реконвалесценции выявил значительные отклонения гемодинамических показателей в артериях Виллизиева круга и венах Розенталя у 100% обследуемых. Причем изменения линейных и средних скоростей в сосудах головного мозга у больных в период реконвалесценции не зависели от выраженности головных болей по ВАШ в остром периоде заболевания.

Выявленная прямая зависимость повышения индексов сопротивления в передних и средних артериях головного мозга и средней скорости кровотока в венах Розенталя от степени выраженности церебрастенического синдрома у обследованных больных в период реконвалесценции, что может быть основой патогенеза клинических проявлений церебрастении у больных с серозным менингитом в период реконвалесценции [7,8].

Установлена обратно пропорциональная зависимость индекса сопротивления передних и средних мозговых артерий, а также линейных и средних скоростей основных артерий и вен Розенталя от возраста больных с серозным энтеровирусным менингитом (возраст пациентов от 21 года до 37 лет, средний 27 ± 2 года), что соответствует тенденции снижения всех гемодинамических показателей ТТС сосудов Виллизиева круга, связанного с возрастом здоровых людей до 60 лет [9].

Выводы

1. Отклонения гемодинамических показателей в артериях Виллизиева круга и венах Розенталя по данным ТТС сосудов головного мозга выявлены у всех больных серозными менингитами в период реконвалесценции.

2. Изменения церебральной гемодинамики, выявленные методами ТТС сосудов головного мозга у больных с серозным менингитом, являются клинически значимыми в период реконвалесценции и позволяют оценить динамику функциональных нарушений у реконвалесцентов с данной нейроинфекцией.

Сведения об авторах статьи:

Хасанова Людмила Александровна – ассистент кафедры инфекционных болезней с курсом инфектологии факультета ДПО ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России. Адрес: 390026, г. Рязань, ул. Высоковольная, 9. E-mail: lyudmila-khasanova@mail.ru.

Мартьянов Владимир Александрович – д.м.н., профессор, завкафедрой инфекционных болезней с курсом инфектологии факультета ДПО ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России. Адрес: 390026, г. Рязань, ул. Высоковольная, 9. E-mail: inf-disease@mail.ru, dr.martinov@mail.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лобзин, Ю.В. Менингиты и энцефалиты / Ю.В. Лобзин, В.В. Пилипенко, Ю.Н. Громыко. – СПб.: Фолиант, 2006. – 124 с.
2. Современные особенности клинического течения тяжелых форм менингококковой инфекции в Республике Башкортостан / Г.М. Хасанова [и др.] // Вестник Башкирского государственного медицинского университета. – 2019. – № 1. – С. 331-335.
3. Предикторы неврологического дефицита при гемодинамически значимых стенозах сонных и позвоночных артерий / Г.Б. Баба-ян, [и др.] // Наука молодых (Eruditio Juvenium). – 2019. – Т. 7, №4. – С. 533-540.
4. Нагибина, М.В. Бактериальные гнойные менингиты: актуальные проблемы патогенеза, диагностики и лечения: автореф. дис... д-ра мед. наук/ М.В. Нагибина. – М., 2017. – 46 с.
5. Галиханова Л.И. Характеристика церебрального кровотока и когнитивной функции у молодых женщин с ожирением и артериальной гипертензией / Л.И. Галиханова, Э.Г. Сагадеева, Э.Г. Муталова // Медицинский вестник Башкортостана. – 2019. – Т.14, № 4. – С.30-36.
6. Актуальные аспекты патогенеза, диагностики и лечения бактериальных гнойных менингитов/ Ю.Я. Венгеров [и др.]// Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. – 2018. – Т. 7, №1(24). – С. 78- 85.
7. Cerebral haemodynamics in acute bacterial meningitis in adults / Lu CH [et al.] // QJM. – 2006. - Vol. 99, № 12. - P. 863-9.
8. Tai, M.S. Role of Transcranial Doppler in the Evaluation of Vasculopathy in Tuberculous Meningitis / Tai MS, Sharma VK. // PLoS One. – 2016.- Vol. 10.- № 10.- :e0164266. doi: 10.1371
9. Transcranial color-coded sonography findings of patients with reversible cerebral vasoconstriction syndromes / Terasawa Y [et al.] J Clin Neurosci. -2019.- V.61.- №3.- P.290-292.

REFERENCES

1. Lobzin, YU. V. Meningity i entsefality / YU. V. Lobzin, V. V. Pilipenko, YU. N. Gromyko. - SPb. : Foliant; 2006. (in Russ)
2. Sovremennyye osobennosti klinicheskogo techeniya tyazhelykh form meningokokkovoy infektsii v respublike Bashkortostan / G.M. Khasanova [et al.]// Vestnik Bashkirskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta. 2019; (1): 331-335. (In Russ).
3. Prediktory neurologicheskogo defitsita pri gemodinamicheski znachimykh stenozakh sonnykh i pozvonochnykh arteriy / G.B. Babayan, [et al.]// Nauka molodykh (Eruditio Juvenium). 2019; 7(4): 533-540. (In Russ). doi:10.23888/HMJ201974533-540
4. Nagibina, M.V. Bakterial'nyye gnoynnye meningity: aktual'nyye problemy patogeneza, diagnostiki i lecheniya: avtoref. diss...dokt. med. nauk/ M.V. Nagibina.- M., 2017.- 46. (In Russ)
5. Galikhanova L.I. Kharakteristika tserebral'nogo krovotoka i kognitivnoy funktsii u molodykh zhenshchin s ozhireniyem i arterial'noy gipertenziyey /L.I. Galikhanova, E.G. Sagadeyeva, E.G. Mutalova // Meditsinskiy vestnik Bashkortostana. 2019; 14 (4): 30-36. (In Russ)
6. Aktual'nyye aspekty patogeneza, diagnostiki i lecheniya bakterial'nykh gnoynnykh meningitov/ YU.YA. Vengerov [et al.]// Infektsionnyye bolezni: novosti, mneniya, obucheniye. 2018; 7, №1(24).- S. 78- 85.
7. Lu CH, Chang HW, Lui CC, Huang CR, Chang WN. Cerebral haemodynamics in acute bacterial meningitis in adults. QJM. 2006 Dec;99(12):863-9. doi: 10.1093/qjmed/hcl119. PMID: 17121767.
8. Tai MS, Sharma VK. Role of Transcranial Doppler in the Evaluation of Vasculopathy in Tuberculous Meningitis. PLoS One. 2016 Oct 10;11(10):e0164266. doi: 10.1371/journal.pone.0164266. PMID: 27723828; PMCID: PMC5056701.
9. Terasawa Y, Arai A, Sakai K, Mitsuura H, Iguchi Y. Transcranial color-coded sonography findings of patients with reversible cerebral vasoconstriction syndromes. J Clin Neurosci. 2019 Mar;61:290-292. doi: 10.1016/j.jocn.2018.11.002. Epub 2018 Nov 22. PMID: 30470655.

УДК 616.381-003.6

© Коллектив авторов, 2021

А.А. Гумеров¹, Р.Р. Зайнуллин², Р.А. Гумеров^{1,3}, Е.С. Семенова¹,
И.И. Галимов¹, Н.Н. Шарипов¹, С.В. Габдуллина³, А.А. Гумеров¹

**ТРУДНОСТИ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ БЕЗОАРА
В ЖЕЛУДКЕ И КИШЕЧНИКЕ У ДЕТЕЙ**

¹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Уфа

²ГБУЗ «Городская детская клиническая больница № 17», г. Уфа

³ГБУЗ «Республиканская детская клиническая больница», г. Уфа

В работе проведен ретроспективный анализ хирургического лечения двенадцати девочек с безоаром в желудке и одной девочки с безоаром в кишечнике, находившихся на лечении в Республиканской детской клинической больнице с 2000 по 2020 годы. Возраст девочек колебался от 4 до 13 лет. Авторы отмечают трудности диагностики, связанные с отсутствием специфических симптомов. На ранних стадиях клиническая картина заболевания манифестировала диспепсическими расстройствами, общей слабостью, отсутствием аппетита, снижением массы тела, тошнотой, рвотой, болями в эпигастриальной области после приема пищи. Пальпируемое образование в эпигастрии – поздний симптом заболевания. Клинически безоар тонкой кишки реализуется в виде обтурационной кишечной непроходимости.

Для ранней диагностики безоара в желудочно-кишечном тракте у детей мы считаем необходимым детей с диспепсическими расстройствами и дурными привычками жевать, откусывать кончики своих волос включать в группу риска для проведения мониторинга данного состояния.

Ключевые слова: желудок, кишечник, безоар, дети.

A.A. Gumerov, R.R. Zainullin, R.A. Gumerov, E.S. Semenova,
I.I. Galimov, N.N. Sharipov, S.V. Gabdullina, A.A. Gumerov
**DIFFICULTIES OF DIAGNOSIS AND TREATMENT
OF STOMACH AND INTESTINAL BEZOAR IN CHILDREN**

The work carried out a retrospective analysis of the surgical treatment of twelve girls with gastric bezoar and one case of intestinal bezoar treated at the Republican Children's Clinical Hospital from 2000 to 2020. The girls ranged in age from 4 to 13. The authors note the difficulties of diagnosis associated with the absence of specific symptoms. At early stages, the clinical picture of the disease was manifested by dyspeptic disorders, general weakness, lack of appetite, weight loss, nausea, vomiting, pain in the epigastric region after eating. Palpable formation in the epigastrium is a late symptom. Clinically, bezoar of the small intestine is realized in the form of intestinal obstruction.

For the early diagnosis of gastrointestinal bezoars in children, we consider it necessary to include children with dyspeptic disorders and «bad habits» (chewing, biting off the ends of their hair) in the risk group for the occurrence of bezoars for monitoring this condition.

Key words: stomach, intestines, bezoar, children.

Трихобезоар (волосяная опухоль) – это инородное тело, образующееся из проглоченных волос в желудке [1,3,6]. Предрасполагающими факторами образования безоаров являются различные аномалии развития желудочно-кишечного тракта [4-5], а также употребление жирной пищи [1]. Это заболевание встречается крайне редко. Ряд авторов в своих работах приводят отдельные наблюдения или работы, основанные на небольшом клиническом материале. Так, Ю.Ю. Соколов [5] на протяжении 20 лет наблюдал 13 детей с безоаром в желудке, S.Fullon [6] за 8-летний период оперировал всего 7 больных с трихобезоарами желудка.

Цель – изучение особенностей клиники и диагностики безоара в желудке и кишечнике у детей.

Материал и методы

В основу данной работы положены наблюдения в течение последних 20 лет тринадцати девочек с безоаром в желудке (БЖ), и одной с безоаром тонкой кишки. Возраст детей составил от 4 до 13 лет, наибольшее число больных (10 детей) было в возрасте от 8 до 13 лет. Диагностика базируется на данных анамнеза клинического и физикального, лабораторного, рентгенологического, эндоскопического и ультразвукового методов исследования и компьютерной томографии (КТ) [1-6].

Результаты и обсуждение

Диагностика безоара желудка на ранних стадиях заболевания вызывает определенные затруднения из-за отсутствия патогномичных симптомов. Имеющиеся субъективные симптомы – чувство тяжести в области желудка, тошнота, периодические боли в животе, снижение масса тела, отсутствие аппетита – часто имитируют различную патологию брюшной полости. Наши больные длительное время наблюдались и лечились у участковых педиатров по поводу различных заболеваний (гастрит, дуоденит, панкреатит, дискинезия желчевыводящих путей). Так, из 13 детей, посту-

пивших в клинику, правильный диагноз поставлен только у 3 больных. Остальные направлены в хирургические стационары с различными диагнозами: опухоль брюшной полости (6 случаев), острый аппендицит (4 случая), кишечная непроходимость (3 случая). Большой процент диагностических ошибок, наблюдавшихся в условиях периферической лечебной сети, дает основание считать, что участковые педиатры и врачи других специальностей недостаточно знакомы с клинической картиной и особенностями течения безоаров в желудке у детей.

Клиническая картина на раннем этапе развития заболевания была крайне скудная. Однако при внимательном изучении анамнеза выявлено, что все пациенты имели дурную привычку вырывать волосы, кусать и проглатывать кончики собственных волос, жевать ткань. Все это с течением времени приводило к образованию «волосяной» опухоли желудка. Кроме того, нами установлено, что еще до появления пальпируемой в эпигастриальной области опухоли наблюдались «скрытые» симптомы (общая слабость, отсутствие аппетита, отрыжка, потеря массы тела), не замеченные врачами. По мере увеличения безоара, детей беспокоили боли в эпигастриальной области различной интенсивности, появляющиеся или усиливающиеся после приема пищи (9 случаев), а у 4-х пациентов периодически возникали схваткообразные боли. В то же время у двоих детей жалобы отсутствовали и безоары были выявлены при профилактическом осмотре. Наиболее постоянным, но поздним симптомом почти у всех пациенток было пальпируемое опухолевидное образование в эпигастриальной области.

При осмотре больные отставали в физическом развитии. При физикальном обследовании со стороны легких и сердца патологические изменения не обнаружены. Пульс 78–82 удара в минуту, АД 110/65 мм рт. ст. Язык влажный, обложен негустым налетом. В

большинстве случаев (7 человек) наблюдалась асимметрия живота за счет выбухания в эпигастральной области, где пальпировалось малоподвижное безболезненное образование округлой формы, плотной консистенции. Печень и селезенка не увеличены. Симптом Пастернацкого отрицательный с обеих сторон. В анализах крови у 8 детей выявлены гипохромная анемия и гипопропротеинемия. В анализах мочи изменений не обнаружено.

Наши исследования показали, что клиническая картина безоаров желудка состоит из совокупности нескольких симптомов. Одним из ранних признаков заболевания являются: диспепсические расстройства – общая слабость, отсутствие аппетита, отрыжка, тошнота, рвота и потеря массы тела, а также периодические боли в эпигастрии. Поздний признак заболевания – пальпируемое опухолевидное образование в эпигастральной области.

Диагностика проводилась на тщательном изучении анамнестических, клинических, рентгенологических и УЗИ-данных. По нашим данным решающим методом распознавания данного заболевания является фиброгастродуоденоскопия.

Большинству детей, поступивших в плановом порядке, предоперационную подготовку осуществляли по общехирургическим правилам. Под общим обезболиванием выполнены верхнесрединная лапаротомия и гастротомия. Извлечено плотное образование, представляющее собой клубок волос черного цвета, повторяющий форму желудка. У 4-х детей обнаружено продолжение в двенадцатиперстную кишку и у 3-х в тощую кишку в виде хвоста различной длины (20–97см); синдром Рапунцель (рис. 1). У одной пациентки при извлечении безоара из двенадцатиперстной и тощей кишок путем вытягивания длинного тяжа произошла перфорация тощей кишки на месте пролежня, которая была ушита. После удаления инородного тела в слизистой оболочке желудка, в зоне прилегания безоара, выявлены различные изменения: мелкие точечные кровоизлияния, эрозии (4 пациента), хроническая язва (4 пациента), пролежни (3 случая), передняя стенка желудка ушита двухрядным швом, брюшная полость послойно зашита наглухо.

По данным литературы среди различных причин обтурационной непроходимости кишечника иногда выявляются копростаз, аскаридоз, опухоли, инородные тела, в том числе и безоар [7]. Безоары тонкой кишки встречаются весьма редко и описаны в виде единичных наблюдений. Диагностика этого заболевания чрезвычайно сложна [1,3].

Клиническое наблюдение

Больная С. 11 лет была оперирована в хирургическом отделении ЦРБ 2.02.2018 г. по поводу катарального аппендицита. После операции больную продолжали беспокоить боли в животе. На 4-е сутки она переведена в РДКБ. При поступлении в клинику состояние девочки средней тяжести, пониженного питания. Жалобы на периодические приступообразные боли и животе отрыжку, рвоту.

При изучении анамнеза, в течение последних 2-х лет девочку часто беспокоят приступообразные боли в животе, рвота. Неоднократно больная доставлялась в хирургическое отделение ЦРБ с подозрением на острый аппендицит. Боли трактовались как кишечная колика. Кроме того, девочка часто жаловалась на слабость, снижение аппетита и потерю массы тела. При очередном поступлении с аналогичными жалобами пациентке произведена аппендэктомия. После операции больную продолжали беспокоить боли в животе, и с диагнозом спаечная кишечная непроходимость она переведена в клинику РДКБ. При поступлении состояние пациентки средней тяжести. Кожный покров и видимые слизистые чистые, физиологичной окраски. В легких дыхание везикулярное. Тоны сердца ритмичные. Пульс 92 удара в минуту. АД 160/70 мм рт. ст. Язык влажный, обложен белым налетом. Живот вздут, в правой подвздошной области операционная рана, без признаков воспаления. При пальпации отмечается болезненность и определяется подвижное опухолевидное образование размерами 15×6×6см. На обзорной рентгенограмме брюшной полости определяются чаши Клойбера.

После предоперационной подготовки с диагнозом кишечная непроходимость под эндотрахеальным наркозом выполнена срединная лапаротомия. При ревизии в просвете подвздошной кишки выявлено опухолевидное образование плотной консистенции, обтурирующее просвет кишки. Проведена продольная энтеротомия (рис. 2). Извлечено каменистой плотности инородное тело, состоящее из волос черного цвета размером 12×5×6см (рис. 3). Кишечник ушит в поперечном направлении двухрядным швом. Операционная рана ушита наглухо. Послеоперационных осложнений не выявлено. Данное клиническое наблюдение демонстрирует крайне редкую в детском возрасте патологию – безоар тонкой кишки, вызывающий обтурационную кишечную непроходимость. Заболевание проявлялось периодически приступообразными болями в животе, рвотой, что вызывало подозрение на острый аппендицит и частичную кишечную непроходимость.

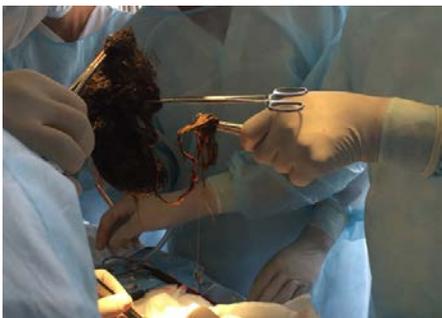


Рис. 1. Безоар желудка с продолжением в кишечник в виде хвоста



Рис. 2. Энтеротомия, в просвете тонкой кишке визуализируется безоар



Рис. 3. Извлечённый из кишечника безоар

Анализируя данное наблюдение, следует отметить, что в процессе диагностики и лечения допущены диагностические и тактические ошибки. Хирурги принимали вторичные изменения в червеобразном отростке за острый аппендицит, операцию завершали без ревизии органов брюшной полости.

Выводы

Для улучшения ранней диагностики данного заболевания мы считаем целесообразным выделить группу риска, включив в нее девочек школьного возраста с диспепсическими расстройствами и с дурными привычками (откусывать и глотать кончики собственных волос), у которых в эпигастральной области пальпируется опухолевидное образование. Необходимо вести постоянный мониторинг для раннего выявления безоаров желудка.

Клиническая симптоматика безоара тонкой кишки чаще манифестирует обтурационной кишечной непроходимостью и диагностируется со значительным опозданием.

Основным методом диагностики безоаров желудка является фиброэзофагогастродуоденоскопия, которая позволяет не только визуализировать безоар желудка, но и выявить возможные пороки развития желудка и двенадцатиперстной кишки, а также осложнения (эрозии, язвы и т.д.).

Сведения об авторах статьи:

Гумеров Аитбай Ахметович – д.м.н., профессор кафедры детской хирургии с физической и медицинской реабилитацией детей с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: prof.gumerov@gmail.com.

Зайнуллин Роберт Рамилович – детский хирург отделения хирургии ГБУЗ ГКБ № 17. Адрес: г. Уфа, ул. Свободы, 29.

Гумеров Рамиль Айтбаевич – д.м.н., заведующий отделом лучевой диагностики ГБУЗ РДКБ. Адрес: г. Уфа, ул. С. Кувыкина, 98.

Семенова Екатерина Сергеевна – ассистент кафедры детской хирургии с физической и медицинской реабилитацией детей с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: pedsurg@bk.ru

Габдуллина Сабина Вилевна – к.м.н, доцент, завкафедры детской хирургии с физической и медицинской реабилитацией детей с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: pedsurg@bk.ru.

Шарипов Нанль Надирович – ассистент кафедры детской хирургии с физической и медицинской реабилитацией детей с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

Габдуллина Сабина Вилевна – врач-стажер, ординатор отделения хирургии ГБУЗ РДКБ. Адрес: г. Уфа, ул. С.Кувыкина, 98.

Гумеров Агзам Азатович – обучающийся кафедры детской хирургии с физической и медицинской реабилитацией детей с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

ЛИТЕРАТУРА

1. Григович И.Н. Трихобезоары желудка/ И.Н. Григович, Ю.Т. Пяттоев, Э.П. Хусу // Непроходимость желудочно-кишечного тракта у детей/ под ред. Ю.А.Козлова, В.В. Подкаменева, В.А. Новожилова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 744 с.
2. Давидов, М.И. Безоары желудочно-кишечного тракта у детей/ М.И. Давидов, Ю.Ю. Соколов // Педиатрия. – 2010. – №2. – С.60-65.
3. Мохаммад, Б. Трихобезоар тощей кишки у подростка/ Б. Мохаммад [и др.] // Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии (приложение). – 2017. – № 3. – С.117-118.
4. Соколов, Ю.Ю. Сочетание аномалий гастродуоденальной зоны с безоарами больших размеров / Ю.Ю. Соколов, М.И. Давидов // Детская хирургия. – 2009. – № 3. – С.50-51.
5. Соколов, Ю.Ю. Мини-инвазивные методы удаления трихобезоаров желудка и двенадцатиперстной кишки у детей / Ю.Ю. Соколов, О.В. Ионов, Г.Т. Тумаен [и др.] // Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. – 2012. – №1. – С.56-59.
6. Fullon S.C. The Surgical management of Rapunzel syndrome: a case series and literature review / Fullon S.C., Slater B.J., Lanimen E.L. [et al] Brant M.L., Lopez H.E. // J.Pediatr Surg. – 2013 – vol.48 – P.830 -834
7. Мкртычева, Т.Э. Трихобезор подвздошной кишки/ Т.Э. Мкртычева, А.П. Саламоха, А.А. Шахзадянц, Г.И. Чепурной // Детская хирургия, 2004. – №3. – С.48-49.

REFERENCES

1. Grigovich I.N. Trihobezoary zheludka.- Grigovich I.N., Pyatov YU.T., Husu E.P. V kn.: Neprohodimost' zheludochno-kishechnogo trakta u detej/ Pod.red. YU.A.Kozlova, V.V.Podkameneva, V.A.Novozhilova M.izd.»GEOTAR-Media». 2017- 744 s. (In Russ).
2. Davidov M.I. Bezoary zheludochno- kishechnogo trakta u detej./ Davidov M.I., Sokolov YU.YU. //Pediatriya. 2010 № 2, S.60-65. (In Russ).
3. Mohammad B. Trihobezoar toshchej kishki u podrostantka/ Mohammad B., Cybin A.A., Davletcarov M.A., Vajs A.V., Degtyarev L.YU., Yakupov A.N., Kruk N.N. // Rossijskij vestnik detskoj hirurgii, anesteziologii i reanimatologii, (prilozhenie) M.2017.№ 3.- S.117-118. (In Russ).
4. Sokolov YU.YU. Sochetanie anomalij gastroduodenal'noj zony s bezoarami bol'shih razmerov / Sokolov YU.YU., Davidov M.I. // Detskaya hirurgiya 2009. № 3- S.50-51. (In Russ).
5. Sokolov YU.YU. Miniinvazivnye metody udaleniya trihobezoarov zheludka i dvenadcatiperstnoj kishki u detej / Sokolov YU.YU., Ionov O.V., Tumaen G.T. i dr. // Rossijskij vestnik detskoj hirurgii, anesteziologii i reanimatologii M.2012. №1- S.56-59. (In Russ).
6. Fullon S.C. The Surgical management of Rapunzel syndrome: a case series and litera tune nevin / Fullon S.C., Slater B.J., Lanimen E.L. et al Brant M.L., Lopez H.E. // J.Pediatr Surg. – 2013 – vol.48 – P.830 -834
7. Mkrtycheva T.E. Trihobezor podvzdoshnoj kishki./ Mkrtycheva T.E., Salamoha A.P., SHahzad'yanc A.A., CHepurnoj G.I. // Detskaya hirurgiya 2004. №3.S.48-49. (In Russ).

УДК 617.7-001

© Коллектив авторов, 2021

П.М. Балашова^{1,2}, О.Е. Лудченко², Д.И. Беда³,
Е.В. Козина¹, М.А. Березовская¹, А.В. Сидоренко⁴

САМОПОВРЕЖДЕНИЯ ОРГАНА ЗРЕНИЯ В ПРАКТИКЕ ОФТАЛЬМОЛОГА

¹ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет
имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России, г. Красноярск

²КГБУЗ «Красноярская краевая офтальмологическая клиническая больница
имени профессора П.Г. Макарова», г. Красноярск

³Филиал ФГБУ «Федеральный Сибирский научно-клинический центр ФМБА России» –
«Клиническая больница 42», г. Зеленогорск

⁴КГБУЗ «Краевая клиническая больница», г. Красноярск

Одними из видов самоповреждения органа зрения являются травмы глазницы, в том числе с повреждением глазного яблока, различные периорбитальные травмы. Предрасполагающими к самотравмированию факторами часто являются психические заболевания, злоупотребление наркотиками. В статье представлены два случая самоповреждения у молодых наркозависимых мужчин. Первый пациент ударил себя в глаз шариковой ручкой. Удаленное через неделю инородное тело представляло фрагмент ручки длиной 12 см и диаметром 7 мм. Нанесенная травма не оказала принципиального влияния на остроту зрения и общесоматическое состояние пациента. Ножевое орбитокраниальное саморанение, полученное вторым пострадавшим, привело к развитию субатрофии поврежденного глазного яблока и атрофии зрительного нерва парного глаза. Ведение таких пациентов требует междисциплинарных подходов.

Ключевые слова: глаз, травма орбиты, краниоорбитальная травма, самоповреждение, самоповреждающее поведение, самоповреждение глаз, наркозависимость, шизофрения.

P.M. Balashova, O.E. Ludchenko, D.I. Beda,
E.V. Kozina, M.A. Berezovskaya, A.V. Sidorenko

SELF- INFLICTED EYE INJURY IN OPHTHALMOLOGIST'S PRACTICE

The types of self-inflicted eye injuries involve eye socket injuries, including damage to the eyeball and various periorbital injuries. Predisposing factors to self-inflicted injury are often mental illness and drug abuse. The article presents two cases of self-inflicted injury in young drug addicted men. The first patient hit himself in the eye with a ballpoint pen. The foreign body removed a week later represented a fragment of a pen 12 cm long and 7 mm in diameter. The injury did not have a fundamental effect on the visual acuity and the general somatic state of the patient. Knife orbitocranial self-inflicted injury, received by the second victim, led to the development of subatrophy of the damaged eyeball, atrophy of the optic nerve of the paired eye. The management of these patients requires a multidisciplinary approach.

Key words: eye, orbital trauma, crano-orbital trauma, self-inflicted injury, self-injurious behavior, self-inflicted eye injury, drug addiction, schizophrenia.

Глазной травматизм подразделяется на бытовой, детский, спортивный, военный, криминогенный и травматизм при экстремальных ситуациях [1]. При этом крайне редко упоминается такой вид глазной травмы как самоповреждение.

Несмотря на отсутствие единой интерпретации данного термина чаще под «самоповреждением» понимают умышленное причинение вреда своему здоровью без намерения умереть, встречающееся в основном при

психотических расстройствах и как осложнение стереотипий при выраженных формах умственной отсталости [2]. По данным J.G. Gunderson et al. самоповреждения составляют до 9% в отделениях неотложной помощи и до 20% в психиатрических клиниках [3].

Применительно к тяжелым травмам органа зрения наиболее часто описывают случаи аутоэнуклеации (АЭ), под которой понимают редкую форму членовредительства, обычно связанную с психическими расстройствами,

такими как шизофрения, психоз, вызванный употреблением психоактивных, в том числе наркотических веществ, и с биполярным расстройством [4-8]. Психиатрические теории патогенеза АЭ включают сексуальные и религиозные иллюзии, символизм, вину и замещение. Считается, что такие пациенты подвержены высокому риску дальнейших самоповреждений [4,8,9].

Клинические проявления АЭ разнообразны. Н.М. Castro et al. наблюдали эмфизему орбит, экзофтальм, обширные раны конъюнктивы, оторванные экстраокулярные мышцы, внутриглазные кровоизлияния [6]. М. Shah с соавт. указывают на разрывы век, отрыв зрительного нерва, внутричерепные кровоизлияния [7].

Описываемый вид членовредительства чаще бывает односторонним, хотя имеются данные о двусторонних попытках АЭ [6,7,10].

К другим самоповреждениям органа зрения относят различные травмы глазных яблок, вспомогательного аппарата глаза, орбиты, орбито-краниальные и краниоорбитальные повреждения, нередко сопровождающиеся внедрением инородных тел и пр.

Описано самотравмирование обоих глаз заостренной проволочной вешалкой для одежды 32-летним пациентом, страдающим параноидной шизофренией. Проведение витреоретинального вмешательства позволило сохранить у пострадавшего достаточно высокие зрительные функции [11].

J.C. Riedl с соавт. представили случай длительно существующего, не поддающегося интенсивной антибактериальной терапии абсцесса века, являющегося результатом периодических самоповреждений века бритвенным лезвием. Ими же продемонстрированы интраоперационные находки в виде крупных перфораций склеры и роговицы с ущемлением радужки у пациентов с пограничными расстройствами личности [12].

L.N. Kanu et al. сообщили о «немотивированном» введении через пальпебральную конъюнктиву в верхнее веко и в глазницу скоб, скрепок и других небольших отрезков металлической проволоки. При этом ни в одном из 12 случаев не было выявлено признаков инфицирования, кровоизлияний, ограничения подвижности глазных яблок, признаков повреждения зрительного нерва и глаза в целом [13]. Помещение в орбиту нескольких инородных тел 26-летней женщиной с тяжелым эмоционально неустойчивым расстройством личности не потребовало какого-либо хирургического вмешательства ввиду сохра-

няющихся высоких зрительных функций и ареактивного нахождения инородных тел в глазнице [14].

Двадцатилетняя пациентка, страдающая шизофренией, под воздействием императивных (инструктирующих) галлюцинаций вручную вставила карандаши в обе глазницы с целью «прикрепления век». Инородные тела прошли через зрительные каналы в кавернозные синусы и далее в височные доли мозга. Глазные яблоки, сонные артерии и другие крупные сосуды повреждены не были. В ходе офтальмологического обследования диагностирован синдром вершины орбиты. Инородные тела удалены. Последующее лечение у психиатра к какой-либо положительной динамике со стороны органа зрения не привело [15].

В отечественной литературе упоминания о самоповреждениях органа зрения единичны, в нашей практике встречаются редко, представляем два клинических случая.

Больной Ж. 30 лет, пациент реабилитационного центра для наркозависимых, был доставлен в кабинет неотложной офтальмологической помощи сотрудниками данного учреждения. При обращении предъявлял жалобы на снижение остроты зрения, умеренное бинокулярное двоение, покраснение, отек век и слизистой оболочки правого глаза (рис. 1).



Рис. 1. Хемоз конъюнктивы правого глаза на момент обращения

При сборе анамнеза установлено, что за неделю до обращения пострадавший ткнул себе шариковой ручкой в правый глаз с целью самовредительства. Отсутствие грубых внешних повреждений, обнаружение у пациента обломков ручки позволили сотрудникам центра в день травмы сделать заключение о ее несерьезности. Нарастание клинической картины в течение последующих дней побудило к обращению за медицинской помощью.

На момент офтальмологического обследования острота зрения правого глаза 0,3 (-) $3,0^D=0,7$; острота зрения левого глаза – 1,0. При осмотре правого глаза определялись: умеренный отек век, ограничение подвижности глазного яблока книзу и кнутри, затруднение его репозиции; хемоз конъюнктивы, адаптированная рана конъюнктивы 7-8 мм в нижне-внутреннем квадранте, незначительное

количество слизисто-гнойного отделяемого из конъюнктивальной полости; точечные дефекты переднего эпителия роговицы в нижнем сегменте; остальные структуры глазного яблока не изменены. В левом глазу патологических изменений не выявлено.

По данным стандартного рентгенографического исследования (оборудованием для томографии медицинская организация не оснащена) целостность костных структур орбит сохранена. По результатам ультразвукового исследования правой орбиты глазное яблоко деформировано, в нижнем сегменте глазницы не исключается ретробульбарная гематома.

На основании клинической картины, анамнестических данных, результатов дополнительного обследования заподозрено проникающее ранение правой орбиты с инородным телом.

На фоне интенсивной антибактериальной и неспецифической противовоспалительной терапии проведена ревизия правой орбиты. В ходе операционного вмешательства извлечен фрагмент пластмассовой шариковой ручки длиной 12 см и диаметром 7 мм (рис. 2).



Рис. 2. Извлеченный фрагмент пластмассовой шариковой ручки

Учитывая размеры удаленного инородного тела, не позволяющие исключить изолированное повреждение орбиты, пациент переведен в многопрофильный стационар для дальнейшего наблюдения офтальмологом и дообследования, с целью возможного лечения у невролога и нейрохирурга.

Больной К., 28 лет, находясь в состоянии острого психотического расстройства вследствие приема наркотических препаратов (синтетических каннабиноидов), на почве ссоры с родственниками нанес себе ножевые ранения в область глаз. При обращении за медицинской помощью (через час после травмы) дезориентирован в месте и времени, не критичен. На момент первичного осмотра активных жалоб не предъявлял. По результатам мультиспиральной компьютерной томографии выявлены данные о переломах верхней и медиальной стенок левой глазницы; гемосинус слева (лобной, верхнечелюстной пазух, передних клеток решетчатой кости), определена значительная деформация левого главно-

го яблока; визуализированы признаки плащевидной гематомы левой лобно-теменно-височной области с прорывом в желудочковую систему (в IV и передний рог правого бокового желудочка): сглаженность субарахноидального пространства слева; в левой лобной области раневой канал шириной до 0,5 см с участками повышенной плотности (за счет крови) в нем (рис. 3 а-в).



Рис. 3а. Мультипланарная компьютерная томография пациента К, 28 лет. 1 – перелом верхней стенки левой орбиты



Рис. 3б. Мультипланарная компьютерная томография пациента К, 28 лет. 1 – деформация левого глазного яблока; 2 – раневой канал в веществе головного мозга

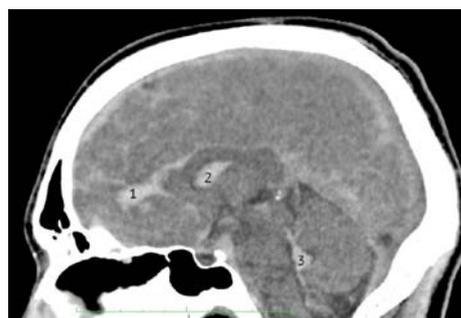


Рис. 3в. Мультипланарная компьютерная томография пациента К, 28 лет. 1 – раневой канал в веществе головного мозга; 2-3 – геморрагическое содержимое в желудочках головного мозга

В офтальмологическом статусе (через сутки после травмы): острота зрения правого глаза равна нулю, левого – светоощущение с правильной проекцией; выраженный отек, гематомы параорбитальной области и век, геморрагическое отделяемое из конъюнктивальной полости обоих глаз. На левом глазу

рана конъюнктивы и склеры протяженностью до 30 мм с 6 до 10 часов, в ней выпавшие внутренние оболочки; роговица мутная, другие отделы глаза не визуализируются. Движения парного глаза значительно ограничены; тотальный геморрагический хемоз конъюнктивы, затрудняющий осмотр склеры, в нижневнутреннем квадранте рана конъюнктивы до 15 мм; роговица, передняя камера, радужка не изменены, зрачок правильной формы, расширен, фотореакция отсутствует; хрусталик и стекловидное тело прозрачные, глазное дно без патологических изменений; внутриглазное давление в пределах нормы.

В связи с отсутствием компрессии на вещество головного мозга и нарушений ликвородинамики пострадавшему проводилась интенсивная консервативная терапия в условиях отделения нейрореанимации. Через неделю после ранения произведены: первичная микрохирургическая обработка склерального ранения левого глаза, ревизия склеры, первичная микрохирургическая обработка раны конъюнктивы правого глаза. В последующем у пациента развились субатрофия левого глазного яблока и атрофия зрительного нерва правого глаза, обусловившие двусторонний амавроз.

Таким образом, приведенные случаи подтверждают данные:

- о наркозависимости как об одном из основных фоновых состояний, ассоциированных с аутоагрессивным поведением и самоповреждениями;

- о высокой степени тяжести и/или казуистичности травм, при которых естественной точкой входа ранящего агента является орбита (особенно при их преобразовании в орбитокраниальные повреждения);

- об отсроченной или поздней обработках нанесенных ран, что в ряде случаев может снижать перспективы сохранения зрительных функций;

- о необходимости своевременного использования максимально информативных методов лучевой диагностики для определения оптимальной тактики ведения больных и профилактики потенциально опасных для их жизни осложнений.

Учитывая, что треть пациентов с аутоповреждениями глаз способна демонстрировать другие типы самоповреждающего поведения после первых эпизодов самотравмирования [4], обязательно необходимы консультация и наблюдение специалистов по психическому здоровью. Ведение таких пациентов требует междисциплинарных, мультимодальных усилий с участием медицинских специалистов, пациентов, членов семьи и персонала.

Сведения об авторах статьи:

Балашова Полина Михайловна – ассистент кафедры офтальмологии с курсом ПО им. проф. М.А. Дмитриева ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России. Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1. E-mail: doctor-polly@mail.ru.

Людченко Ольга Евгеньевна – заведующий приемным отделением КГБУЗ «Красноярская краевая офтальмологическая клиническая больница имени профессора П.Г. Макарова». Адрес: 660022, Красноярск, ул. Никитина, 1в. E-mail: ludchenko_o_e@ocularc.ru.

Беда Дарья Ильинична – врач-офтальмолог Филиала ФГБУ «Федеральный Сибирский научно-клинический центр ФМБА России» – «Клиническая больница 42». Адрес: 663690, г. Зеленогорск, Красноярский край, ул. Комсомольская, 23г. E-mail: dashapo@rambler.ru.

Козина Елена Владимировна – д.м.н., доцент, завкафедрой офтальмологии с курсом ПО им. проф. М.А. Дмитриева ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России. Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1. E-mail: el.kozina@yandex.ru.

Березовская Марина Альбертовна – д.м.н., доцент, завкафедрой психиатрии и наркологии с курсом ПО ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России. Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1.

Сидоренко Андрей Владимирович – врач-рентгенолог КГБУЗ «Краевая клиническая больница». Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 3А. E-mail: sidorenko3@mail.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гундорова, Р.А. Современная офтальмотравматология / Р.А. Гундорова, А.В. Степанов, Н.Ф. Курбанова. – М.: Медицина, 2007. – 256 с.
2. Зинчук, М.С. Несуицидальное самоповреждающее поведение при психических расстройствах непсихотического уровня: эпидемиология, социальные и клинические факторы риска / М.С. Зинчук, А.С. Аведисова, А.Б. Гехт // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2019. – Т. 119, №3. – С. 108-119. DOI: 10.17116/jnev2019119031108
3. Gunderson, J.G. Working With Patients Who Self-injure / J.G. Gunderson, L.W. Choi-Kain // JAMA Psychiatry. – 2019. – Vol. 76, № 9. – P. 976–977. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2019.1241
4. Kennedy, B.L. Self-inflicted eye injuries: case presentations and a literature review / B.L. Kennedy, T.B. Feldmann // Hosp. Community Psychiatry. – 1994. – Vol. 45, № 5. – P. 470–474. DOI: 10.1176/ps.45.5.470
5. Large, M.M. Self-enucleation: forget Freud and Oedipus, it's all about untreated psychosis / M.M. Large, O.B. Nielssen // Br. J. Ophthalmol. – 2012. – Vol. 96, № 8. – P. 1056–1057. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2012-301531
6. Case of Attempted Bilateral Self-Enucleation in a Patient with Bipolar Disorder / H.M. Castro [et al.] // Ment. Illn. – 2017. – Vol. 9, № 1. – P. 20–22. DOI: 10.4081/mi.2017.7141
7. Self-inflicted enucleations: Clinical features of seven cases / M. Shah [et al.] // Orbit. – 2017. – Vol. 36, № 3. – P. 154–158. DOI: 10.1080/01676830.2017.1279670
8. Self-enucleation of the right eye by a 38-year-old woman diagnosed with schizoaffective disorder: a case report / N. Chechko [et al.] // BMC Psychiatry. – 2020. – Vol. 20, № 1. – P. 563. DOI: 10.1186/s12888-020-02974-6
9. Patton, N. Self-inflicted eye injuries: a review / N. Patton // Eye. – 2004. – Vol. 18, № 9. – P. 867–872. DOI: 10.1038/sj.eye.6701365

10. Oedipism: An unusual case of auto-enucleation including mechanism of avulsion [Electronic resource] / L. Okafor [et al.] // Eur. J. Ophthalmol. – 2020. – URL: <https://sci-hub.do/10.1177/1120672120972028> (date of access: 25.12.2020). DOI: 10.1177/1120672120972028
11. Ocular self-mutilation / C.D. Witherspoon [et al.] // Ann. Ophthalmol. – 1989. – Vol. 21, № 7. – P. 255-7, 259.
12. Self-inflicted eye injury / J.C. Riedl [et al.] // Ophthalmologie. – 2019. – Vol. 116, № 4. – P. 372–375. DOI: 10.1007/s00347-018-0740-y
13. Self-insertion of foreign bodies into the orbit and periocular tissue / L.N. Kanu [et al.] // Orbit. – 2019. – Vol. 38, № 6. – P. 486–491. DOI: 10.1080/01676830.2018.1556705
14. Self-Inserted Intraorbital Foreign Bodies / A. Rubinstein [et al.] // Ophthalmic. Plast. Reconstr. Surg. – 2005 – Vol. 21, № 2. – P. 156–157. DOI: 10.1097/01.iop.0000156093.83033.a0
15. Bababegy, S.R. Bilateral oedipism / S.R. Bababegy, A.A. Sadun // Ophthalmic. Plast. Reconstr. Surg. – 2013. – Vol. 29. № 1. – P. 11–12. DOI: 10.1097/IOP.0b013e31825678a7

REFERENCES

1. Gundorova R.A., Stepanov A.V., Kurbanova N.F. Sovremennaya oftal'motravmatologiya (Modern ophthalmotraumatology). Moscow: Meditsina, 2007. 256 s. (In Russ.).
2. Zinchuk M.S., Avedisova A.S., Guekht A.B. Nonsuicidal self-injury behavior in non-psychotic disorders: epidemiology, social and clinical risk factors. Korsakov journal of neurology and psychiatry. 2019;119(3):108–119. (In Russ.) DOI: 10.17116/jnevro2019119031108.
3. Gunderson J.G., Choi-Kain L.W. Working With Patients Who Self-injure. JAMA Psychiatry. 2019;76(9):976-977. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2019.1241
4. Kennedy B.L., Feldmann T.B. Self-inflicted eye injuries: case presentations and a literature review. Hosp. Community Psychiatry. 1994;45(5):470-474. DOI: 10.1176/ps.45.5.470
5. Large M.M., Nielssen O.B. Self-enucleation: forget Freud and Oedipus, it's all about untreated psychosis. Br. J. Ophthalmol. 2012;96(8):1056-7. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2012-301531
6. Castro H.M., Alvarez J., Bota R.G. [et al.] A Case of Attempted Bilateral Self-Enucleation in a Patient with Bipolar Disorder. Ment. Illn. 2017;9(1):7141. DOI: 10.4081/mi.2017.7141
7. Shah M., Sun L., Elmann S. [et al.]. Self-inflicted enucleations: Clinical features of seven cases. Orbit. 2017;36(3):154-158. DOI: 10.1080/01676830.2017.1279670
8. Chechko N., Stormanns E., Podoll K. [et al.]. Self-enucleation of the right eye by a 38-year-old woman diagnosed with schizoaffective disorder: a case report. BMC Psychiatry. 2020;20(1):563. DOI: 10.1186/s12888-020-02974-6
9. Patton N. Self-inflicted eye injuries: a review. Eye (Lond). 2004;18(9):867-872. DOI: 10.1038/sj.eye.6701365
10. Okafor L., Choudry A., Mudhar H.S. [et al.]. Oedipism: An unusual case of auto-enucleation including mechanism of avulsion. Eur. J. Ophthalmol. 2020;1120672120972028. DOI: 10.1177/1120672120972028
11. Witherspoon C.D., Feist F.W., Morris R.E. [et al.]. Ocular self-mutilation. Ann. Ophthalmol. 1989;21(7):255-7, 259.
12. Riedl J.C., Gericke A., Engelmann J. [et al.]. Selbstverletzung am Auge [Self-inflicted eye injury]. Ophthalmologie. 2019;116(4):372-375. (in German). DOI: 10.1007/s00347-018-0740-y
13. Kanu L.N., Liu C.Y., Oh D.J. [et al.]. Self-insertion of foreign bodies into the orbit and periocular tissue. Orbit. 2019;38(6):486-491. DOI: 10.1080/01676830.2018.1556705
14. Rubinstein A., Riddell C.E., Kafil-Hussain N. [et al.]. Self-inserted intraorbital foreign bodies. Ophthalmic Plast. Reconstr. Surg. 2005;21(2):156-157. DOI: 10.1097/01.iop.0000156093.83033.a0
15. Bababegy S.R., Sadun A.A. Bilateral oedipism. Ophthalmic. Plast. Reconstr. Surg. 2013;29(1):e11-2. DOI: 10.1097/IOP.0b013e31825678a7

УДК 617.53-002.36

А.М. Сулейманов, С.В. Щекин, М.Б. Убайдуллаев, 2021

А.М. Сулейманов¹, С.В. Щекин¹, М.Б. Убайдуллаев²

БОЛЕЗНЬ КАСТЛЕМАНА В КЛИНИКЕ ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ХИРУРГИИ

¹ГБУЗ РБ «Городская клиническая больница № 21», г. Уфа

²ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Уфа

В статье приводится описание случая проявления болезни Кастлемана (БК) в челюстно-лицевой области у женщины в возрасте 51 года. Опухолевидное образование боковой поверхности шеи справа без существенных беспокойств увеличивалось в течение 18 лет. Гистологическое исследование удаленного новообразования в результате хирургической операции выявило редкую патологию – ангиофолликулярную гиперплазию лимфоузла.

Ангиофолликулярную гиперплазию лимфатических узлов впервые описал Бенджамин Кастлеман (B. Castleman) в 1954 г., обнаружив у пациента солитарную медиастинальную гиперплазию лимфоузлов [4].

По мнению Егоровой Е.К. [1] болезнь Кастлемана необходимо подразделять на локальную и генерализованную (мультицентрическую). Локальная болезнь Кастлемана имеет три морфологических варианта: гиалино-васкулярный, плазмноклеточный и смешанно-клеточный. По ее данным гиалино-васкулярный вариант встречается у 48,7% пациентов, плазмноклеточный – у 23,7%, а смешанно-клеточный – у 27,6% пациентов.

Проявление болезни Кастлемана на лице или шее является поводом для онкологической настороженности.

Ключевые слова: болезнь Кастлемана, ангиофолликулярная гиперплазия лимфатических узлов, магнитно-резонансная томография (МРТ).

A.M. Suleimanov, S.V. Shchekin, M.B. Ubaidullaev

CASTLEMAN DISEASE IN THE CLINIC OF MAXILLOFACIAL SURGERY

The article describes a case of Castleman disease in the maxillofacial region in a woman aged 51 years. A tumor-like formation of the lateral surface of the right neck without significant anxiety grew over 18 years. A histological examination of a distant neoplasm after a surgical operation made it possible to diagnose a rare pathology- angiofollicular hyperplasia of the lymph node.

Angiofollicular lymph node hyperplasia was first described by Benjamin Castleman in 1954, when solitary mediastinal lymph node hyperplasia was discovered in a patient [3].

E.K. Egorova claims that Castleman disease must be divided into local and generalized (multicentric) [1]. With local Castleman disease, 3 morphological variants should be distinguished: hyaline-vascular, plasma-cellular and mixed-cellular. According to her, hyaline-vascular variant is found in 48,7% of patients, plasma-cellular – in 23,7% and mixed-cellular – in 27,6%.

Manifestation of Castleman disease on the face or neck is a red flag for cancer alert.

Key words: Castleman disease, angiofollicular lymph node hyperplasia, magnetic resonance imaging.

Впервые ангиофолликулярная гиперплазия лимфатических узлов описана Бенджамином Кастлеманом (B. Castleman) в 1954г., при обнаружении у пациента солитарной медиастинальной гиперплазии лимфоузлов [3]. Часто она не сопровождается системными проявлениями.

A.R. Keller с соавт. (1972 г.) классифицировали два гистологических варианта болезни: гиалино-вазкулярный, встречающийся в 91% случаев, и плазмноклеточный вариант. По данным авторов в 70% случаев локализация опухоли была обнаружена в грудной клетке, в 15% случаев опухоль локализовалась в миндалинах, лимфоидной ткани носоглотки и языка, в 11% – в забрюшинном пространстве, в 4% случаев в периферических лимфатических узлах. Гиалино-вазкулярный тип лимфомы В встречается в 90% случаев, локализуется на шее и одинаково часто встречается у лиц обоего пола [2].

Собранная нами информации о патологии позволила в настоящее время выделить три морфологических варианта болезни Кастлемана: гиалино-вазкулярный, плазмноклеточный и смешанно-клеточный [1]. По данным Е.К. Егоровой гиалино-вазкулярный вариант встречается у 48,7% пациентов, плазмноклеточный – у 23,7% и смешанно-клеточный – у 27,6% пациентов. Болезнь Кастлемана подразделяют на локальную и генерализованную (мультицентрическую). Совсем недавно был описан «подвариант» генерализованной болезни Кастлемана, известный как плазмобластный вариант болезни Кастлемана, протекающий наиболее агрессивно. Впервые он был описан у группы пациентов, у которых заболевание сопровождалось наличием РОEMS-синдрома. Последующее исследование показало, что данный вариант связан с герпес вирусом 8 типа (HHV8) и развитием плазмобластной лимфомы [1].

Проявления болезни Кастлемана на лице или шее является поводом для онкологической настороженности.

Клинический случай:

Больная Г., 51 лет (медицинская карта №1874380) госпитализирована в отделение челюстно-лицевой хирургии ГБУЗ РБ ГКБ № 21 г. Уфы 21.12.2018 г. с диагнозом боковая киста шеи справа.

Пациентка предъявляла жалобы на дискомфорт в правой боковой поверхности шеи из-за наличия опухолевидного образования, который появился около 18 лет назад. Новообразование в течение длительного времени развивалось медленно и не беспокоило, но три недели назад появились болезненные ощущения в области шеи.

Общее состояние на момент осмотра удовлетворительное. Сознание ясное. Положение тела активное. Кожные покровы физиологической окраски. Тоны сердца ритмичные, АД 130/80 мм рт. ст., ЧСС – 60/мин.

Местный статус: лицо симметричное. Кожа лица физиологической окраски. Слизистая оболочка полости рта светло-розовая, влажная. Нёбные миндалины не увеличены. На боковой поверхности шеи справа, впереди кивательной мышцы на уровне ее верхней трети определяется опухолевидное округлое образование размером 3,0×4,0см, неспаянное с окружающими тканями, цвет кожи над ним не изменен, кожа собирается в складку.

В предоперационном периоде проведены исследования:

ОАК от 28.11.2018 эритроциты – $4,44 \times 10^{12}/л$, Нв – 126г/л, тромбоциты – $281 \times 10^9/л$; лейкоциты – $5,9 \times 10^9/л$, СОЭ – 16 мм/ч; лейкоформула: эозинофилы – 4%, сегментоядерные – 57%, лимфоциты – 33%, моноциты – 6%.

Биохимический анализ крови от 28.11.2018 г. Общий белок – 71 г/л; билирубин общий – 5,0мкмоль/л, холестерин – 4,7 ммоль/л, креатинин – 73 мкмоль/л; АЛТ – 10 ед/л, АСТ – 12ед/л, СРБ – 25 г/л.

Анализ мочи от 28.11.2018г.: уд. вес 1020; белок – отр.; реакция кислая.

ЭКГ от 29.11.2018 г.: синусовый ритм, 60 уд/мин; ЭОС горизонтальная.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) головы и шеи от 01.06.2018 г.: по заднему контуру правой поднижнечелюстной слюнной железы определяется внеорганное объемное образование – гиперплазированный лимфоузел с четкими ровными контурами с неоднородной структурой, с капсулой, отесняющей железу кпереди, неинвазирующей ее, размерами 50×25×40 мм.

На представленных сонограммах от 09.02.2007 г. в толще правой поднижнечелюст-

ной слюнной железы определяются гипоехогенные образования диаметром 13 мм, 14 мм и 14мм с четкими, ровными контурами с утолщенными стенками, однородной структуры.

Данные ультразвукового исследования (УЗИ) области шеи от 15.04.2010 г.: в поднижнечелюстной области справа визуализируется группа лимфоузлов 41×21мм; 24×9мм; 18×11мм гипоехогенной структуры.

Ультразвуковое исследование шеи от 30.05.2016г. показало увеличение правой поднижнечелюстной слюнной железы до 56×20×21 мм с неоднородной внутренней эхоструктурой с гипоехогенными участками. На основе клиничко-лабораторно-инструментальных данных выставлен предварительный диагноз боковая киста шеи справа.

Под эндотрахеальным наркозом 24.12.2018 г. произведено удаление новообразования после рассечения подкожной мышцы шеи. Макропрепарат представлял собой опухолевидное солидное образование овальной формы с гладкой поверхностью размерами 5,0×3,5см. На разрезе: однородная ткань коричневого цвета. Макропрепарат направлен на гистологическое исследование. На рану были наложены капроновые швы.

В послеоперационном периоде: течение гладкое, заживление кожи первичным натяжением. Швы сняты на седьмые сутки.

Гистологическое заключение №56702-09 от 28.12.2018 г.: ангиофолликулярная гиперплазия лимфоузла (см. рисунок). Обнаруживается сохранение структуры лимфоузла с гиперплазией или гиалинозом герминативных центров и выраженной диффузной плазмноклеточной инфильтрацией.

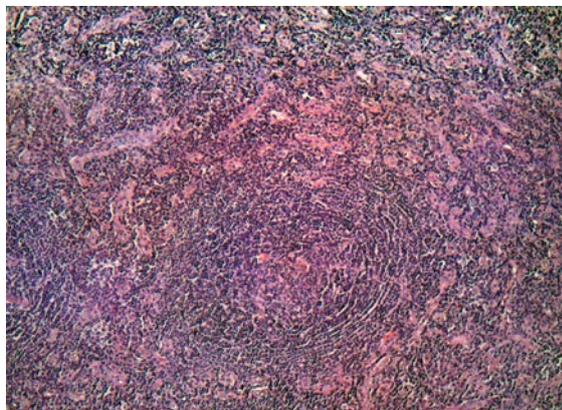


Рисунок. Лимфатический узел. Гиалино-васкулярный тип. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение × 100.

Пациентка выписана из стационара 03.01.2019 г. в удовлетворительном состоянии. Описанное наблюдение интересно своей редкостью в челюстно-лицевой области. Проявления болезни Кастлемана на лице или шее – это повод для онкологической настороженности хирурга и расширение возможностей дифференциальной диагностики врача.

Сведения об авторах статьи:

Сулейманов Азат Мудасирович – к.м.н., заведующий отделением челюстно-лицевой хирургии ГКБ№21. Адрес: 450071, г. Уфа, ул. проезд Лесной, 3. E-mail: Suleimanov_azat@mail.ru.

Щекин Сергей Витальевич – к.м.н., заведующий отделением патологоанатомии ГБУЗ РБ ГКБ№21. Адрес: 450071, г. Уфа, ул. проезд Лесной, 3. E-mail: Schekinsv@yandex.ru.

Убайдуллаев Мухаммадхон Бурханович – д.м.н., профессор кафедры хирургической стоматологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: doctorumb@yandex.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Егорова, Е.К. Клиничко-морфологические особенности различных вариантов болезни Кастлемана: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Е.К. Егорова. – М., 2016. – 25с.
2. Меликян, А.Л., Болезнь Кастлемана (обзор литературы) / А.Л. Меликян, Е.К. Егорова // Онкогематология. – 2016. – №2. – С. 8-19. DOI: 10.17650/1818-8346-2016-11-2-8-20
3. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению болезни Кастлемана у детей [Электронный ресурс] / А.Г. Румянцев [и др.]; Общественная организация Национальное общество детских гематологов, онкологов; ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России. – URL: <http://nodgo.org/sites/default/files.pdf> (дата обращения 04.02.2021г.)

REFERENCES

1. Egorova, E.K. Kliniko-morvologicheskie osobennosti razlichnykh variantov bolezni Kastlemana (Clinical and morphological features of various variants of Castleman's disease): avtoref. diss.... cand. med. nauk / E.K. Egorova. M., 2016. 25 p. (In Russ.)
2. Melikyan, A.L. Castleman disease (literature review) / A.L. Melikyan, E.K. Egorova. Onkogematologiya. 2016;(2):8-19. (In Russ.) DOI: 10.17650/1818-8346-2016-11-2-8-20
3. Fededalye klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu bolezni Kastlemana (Federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of Castleman disease in children) [Electronic resource] / A.G. Romyantseva [et al.]; Public organization National Society of Pediatric Hematologists, Oncologists; Dmitry Rogachev National Research Center. M., 2015. URL: <http://nodgo.org/sites/default/files.pdf> (In Russ.)

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

УДК 616.24-002
© Т.Р. Бикташев, 2021

Т.Р. Бикташев

ВЛИЯНИЕ КОМОРБИДНЫХ НАРУШЕНИЙ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА НА ТЕЧЕНИЕ ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИИ

ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Уфа

Проблема коморбидности – сосуществование у одного пациента двух или более заболеваний, связанных между собой общими звеньями патогенеза и совпадающих по времени – приобретает при внебольничной пневмонии (ВП) все большую актуальность. Наличие коморбидности значительно ухудшает прогноз и увеличивает смертность при ВП до 15–30%. Коморбидные нарушения углеводного обмена, метаболический синдром (МС) и сахарный диабет (СД) 2-го типа оказывают существенное взаимно отягощающее влияние на развитие и тяжесть течения ВП. На наш взгляд, целесообразно выделить таких пациентов в отдельный и в то же время весьма распространенный фенотип ВП с высокой заболеваемостью, более тяжелым течением и риском фатального исхода как непосредственно от ВП, так и от других причин в период реконвалесценции. Ключевыми моментами являются первоочередная вакцинопрофилактика, ранняя диагностика и интенсивная терапия с учетом коморбидности при МС и СД 2-го типа.

Ключевые слова: внебольничная пневмония, метаболический синдром, сахарный диабет, сопутствующие заболевания, коморбидность.

T.R. Biktashev

INFLUENCE OF COMORBID DISORDERS OF CARBOHYDRATE METABOLISM ON THE COURSE OF COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA

The problem of comorbidity - the co-existence in one patient of two or more diseases related to each other by common links of pathogenesis and coinciding in time - is becoming increasingly relevant in community-acquired pneumonia (CAP). The presence of comorbidity significantly worsens the prognosis and increases the mortality rate in CAP up to 15-30%. Comorbid disorders of carbohydrate metabolism, metabolic syndrome (MS) and type 2 diabetes mellitus (DM) have a significant mutually aggravating effect on the development and severity of the course of CAP. In our opinion, it is advisable to separate such patients into a particular and at the same time very common phenotype of CAP with a high incidence, a more severe course and a risk of fatal outcome both directly from CAP and from various other causes in the period of convalescence. The key points are priority vaccination, early diagnosis and intensive care, taking into account comorbidity in MS and type 2 diabetes.

Key words: community-acquired pneumonia, metabolic syndrome, diabetes mellitus, concomitant diseases, comorbidity.

К внебольничной пневмонии (ВП) относят группу различных по этиопатогенезу и морфологии острых воспалительных, главным образом бактериальных, заболеваний легочной паренхимы. Внебольничная пневмония характеризуется очаговым поражением респираторных отделов легких с обязательной внутриальвеолярной экссудацией.

Проблема коморбидности (с лат. – «со» – вместе + «morbus» – болезнь, недуг) – сосуществование у одного пациента двух или более заболеваний, связанных между собой общими звеньями патогенеза и совпадающих по времени – приобретает при ВП все большую актуальность [1,2]. По современным данным наличие коморбидности при ВП значительно ухудшает прогноз заболевания и увеличивает смертность до 15-30% [3].

Влияние метаболического синдрома (МС) и сахарного диабета (СД) на течение ВП.

По современным воззрениям метаболический синдром включает в себя: комплексные нарушения углеводного, липидного, пуринового обмена, снижение чувствительности периферических тканей к инсулину и гипе-

ринсулинемию, увеличение массы тела за счет висцерального жира (абдоминальный тип ожирения), а также дислипидемию, артериальную гипертензию [4]. При МС выявлены существенные проявления эндотелиальной дисфункции, коагулопатия, активизация системного воспаления [5].

Наличие МС отмечается у 25–35% населения России, в связи с чем данную ситуацию можно расценивать как своего рода «эпидемию» МС в современной популяции [6]. Иммунный статус при МС характеризуется постоянно повышенной активностью системного воспаления и усугубляется развитием эндотелиальной дисфункции. В свою очередь ВП как инфекционное заболевание также приводит к развитию активной системной воспалительной реакции, сопровождаемой усилением коагуляционной активности крови, прогрессированием эндотелиальной дисфункции [5]. Таким образом, при ВП и МС наблюдается синергизм патологических процессов [6].

По данным ряда авторов при МС имеется тесная связь между инфекционными агентами, показателями адаптивного иммунитета,

липидного обмена и висцеральным ожирением [7]. У пациентов с ожирением \geq II ст. ВП развивается в 2,4 раза чаще, чем среди лиц с нормальной массой тела [8]. У таких больных независимо от этиологии пневмонии значимо чаще наблюдались диарея, тахикардия, одышка, понижение уровня лимфоцитов, общего белка, повышение печеночных трансаминаз и глюкозы в крови.

В работах других авторов отмечено, что большая часть пациентов с ВП, осложнённой развитием острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), характеризовалась наличием избыточной массы тела или ожирением. При этом повышенные показатели глюкозы в крови и триглицеридов отражали степень метаболических нарушений, затрудняли проведение нутритивной поддержки [9].

В течение последних 20 лет накапливается все больше данных о более высокой частоте различных инфекций, в том числе и ВП, среди больных с коморбидным ожирением. Причем отмечаются не только сочетание этих заболеваний, но и вероятная патогенетическая роль ожирения в развитии инфекций. Сочетание ожирения и инфекций породило новую концепцию о вероятной роли инфекции в возникновении ожирения. В частности, получены данные о роли аденовирусов в развитии ожирения у животных [10].

С функциональной точки зрения у пациентов с ожирением нарушается механика дыхания, растёт нагрузка на дыхательные мышцы, снижаются дыхательные объёмы, ухудшается бронхиальная проходимость, а также вентиляционно-перфузионные отношения, чаще наблюдаются тромбозы лёгочной артерии, синдром ночного апноэ. При этом синдром ночного апноэ тесно связан с аспирацией, которая является главным фактором риска аспирационной пневмонии [11]. Данное состояние может быть обусловлено большим объёмом желудка и низким рН желудочного содержимого натошак, увеличением внутрибрюшного давления, частым забросом желудочного содержимого в пищевод при ожирении. Избыточная масса тела – это фактор риска респираторных инфекций у людей самого разного возраста. В частности, у детей при индексе массы тела (ВМТ) 30 кг/м^2 и выше наблюдается рост заболеваемости ОРВИ в 2 раза в сравнении с детьми, имеющими нормальную массу тела [12].

В зарубежном исследовании с участием порядка 26,5 тысячи мужчин и 78 тысяч женщин отмечена прямая связь между индексом ВМТ и риском заболевания ВП с экспоненци-

альным типом зависимости. Лица обоего пола с избыточной массой тела $\geq 18 \text{ кг}$ заболели ВП в 2 раза чаще по сравнению с людьми с нормальной массой тела [13].

Ожирение – существенный фактор риска увеличения сроков лечения, а также вероятности неблагоприятного исхода [14]. Это приводит в том числе к увеличению стоимости терапии ВП на фоне ожирения в 2,2 раза по сравнению с пациентами без избыточной массы тела [15].

Большой интерес представляют исследования взаимосвязи уровня гликемии в момент госпитализации по поводу ВП с фатальным исходом ВП, а также со смертностью от разных причин после выписки из стационара. Проведённое в ФРГ исследование с участием 7 тысяч пациентов показало, что летальность среди пациентов с ВП на фоне СД 2-го типа составила 14% в течение 3 месяцев (ОР 1,88; 95% ДИ 1,42-2,47), у лиц без диабета, но с гипергликемией при госпитализации в стационар – 10% (ОР 1,72; 95% ДИ 1,33-2,23), а у пациентов с нормогликемией – лишь 3%. У лиц с остро возникшим повышением уровня глюкозы в крови при госпитализации в стационар (гликемия от 6 до 10,9 ммоль/л) наблюдался гораздо более высокий риск смерти в течение 3 месяцев с относительным риском (ОР) 1,56 (95% ДИ 1,22-2,01; $p < 0,05$), а при гипергликемии ≥ 14 ммоль/л данный показатель увеличивался до 2,4 (95% ДИ 1,62-3,46; $p < 0,05$). Также в результате данного исследования были получены данные о гораздо большей частоте общей летальности у пациентов с СД 2-го типа по сравнению с больными без диабета (ОР 2,47; 95% ДИ 2,05-2,98; $p < 0,05$) [16]. Кроме того, отмечено, что гипергликемия в момент госпитализации в стационар по поводу ВП – важный предиктор смерти не только среди больных с ранее выявленным СД 2-го типа, но без такового. Скорректированный по уровню гликемии ≥ 14 ммоль/л риск неблагоприятного исхода был соответственно 1,46 (95% ДИ 1,01-2,12) и 1,91 (95% ДИ 1,40-2,61) [17].

При коморбидном СД риск развития ВП увеличивается в среднем в 1,4 раза, риск госпитализации – в 1,8 раза [18]. Датское популяционное исследование с участием более 10 тыс. пациентов показало, что за 7-летний период наблюдения в популяции больных СД 2-го типа заболеваемость ВП, явившаяся причиной госпитализации, была в 20 случаях на 1000 пациенто-лет (95% ДИ 14,0–20,6), среди популяции без СД – только 8 случаев (95% ДИ 7,3-8,6). Вероятность заболевания ВП воз-

растала вдвое при гипергликемии $\geq 11,0$ ммоль/л в сравнении с группой контроля при нормогликемии [19].

В другом популяционном исследовании риск первичной госпитализации по поводу ВП среди 34 тыс. больных с коморбидным СД 2-го типа был в 1,3 раза выше (95% ДИ 1,21-1,31) по сравнению с контрольной группой без СД. Выявлена также тесная связь между недостаточным контролем гипергликемии, длительностью диабета и риском развития пневмонии, требующими неотложной госпитализации. Стаж СД 2-го типа в течение ≥ 10 лет сопровождался ростом частоты госпитализаций при ВП в 1,4 раза (95% ДИ 1,28-1,47).

Уровень гликированного гемоглобина HbA1c был также существенно взаимосвязан с частотой госпитализации по поводу ВП. При уровне HbA1c $<7\%$ относительный риск (ОР) госпитализации по поводу ВП был равен 1,22 (95% ДИ 1,14-1,30), а при уровне HbA1c $\geq 9\%$ ОР был существенно выше и составил 1,6 (95% ДИ 1,44-1,76) [17] в сравнении с группой контроля.

ВП при СД характеризуется большим риском осложнений, склонностью к более длительному течению, часто сопровождается существенной и стойкой декомпенсацией обмена углеводов, вплоть до появления диабетического кетоацидоза или гипергликемического гиперосмолярного состояния. В свою очередь тяжелое течение ВП, ведущее к гипоксии тканей, может приводить к возникновению лактат-ацидоза [20].

Показатели смертности при ВП на фоне коморбидного СД существенно выше, чем в общей популяции. Итоги популяционных исследований в США говорят о существенном повышении риска летального исхода от ВП у больных СД в 3,7 раз в сравнении с пациентами без диабета [21]. При наличии СД замечены гораздо более частая бактериемия при пневмококковой пневмонии и повышенная летальность в период эпидемий ОРВИ и гриппа [22,23]. Среди осложнений пневмонии у больных СД чаще всего выявляются эксудативный плеврит, бактериемия, а также эмпиема плевры [20].

Особую актуальность имеет изучение отдаленных последствий перенесенной ВП при МС и СД. Показатели смертности от разных причин в течение первого месяца после перенесенной ВП среди больных СД 2-го типа заметно выше, чем у пациентов без СД, соответственно 19,9 и 15,1%, $p < 0,05$. Кроме того, статистически значимое повышение смертности от разных причин после перенесенной ВП

у больных СД 2-го типа наблюдалось также и в течение 3 месяцев после ВП, соответственно 27,0 и 21,6%, $p < 0,05$ [24].

В 2020 г. человечество столкнулось с пандемией новой вирусной инфекции COVID-19. Одними из самых уязвимых стали пациенты с СД 2-го типа, а также лица с МС по причине особенностей состояния их иммунной системы и иммунного ответа на вирусную атаку, повышенной вирусной активности при гипергликемии, особенно выраженных при наличии коморбидности и ожирения. Пациенты с СД по сравнению с лицами без него в 3-4 раза имеют большую вероятность госпитализации, имеют большую вероятность осложненного течения заболевания и неблагоприятного исхода COVID-19 [25,26]. Важнейшими факторами риска более тяжелого течения COVID-19 и летального исхода у больных СД являются неудовлетворительная компенсация углеводного обмена с уровнем гликированного гемоглобина HbA1c $> 9\%$, возраст старше 65 лет, наличие ожирения [27].

В качестве причин высокой заболеваемости и смертности от ВП среди больных МС и СД рассматриваются комплексные нарушения функции иммунной, дыхательной, сердечно-сосудистой и других систем организма. Обнаружена прямая взаимосвязь иммунных нарушений и нарушений углеводного обмена. Так, при СД нарушаются функции макрофагов и нейтрофилов: хемотаксис, адгезия, фагоцитоз, лизис микроорганизмов. Кроме того, наблюдается и снижение в крови уровня компонентов комплемента, а также Т-лимфоцитов [28]. При хронической гипергликемии, связанной с СД 2-го типа, нарушается микроциркуляция: наблюдается эндотелиальная дисфункция капилляров и ригидность эритроцитов, изменяется кривая диссоциации кислорода, что также оказывает существенное влияние на защиту организма от инфекционных агентов. Вызываемая диабетом 2-го типа микроангиопатия может приводить и ко вторичной инфекции [20]. Нарушения со стороны микроциркуляторного русла ведут к прогрессированию гипоксии тканей, а это способствует увеличению риска анаэробных инфекций. Кроме того, в результате ослабления иммунной защиты при отсутствии компенсации СД 2-го типа наблюдается значительный рост частоты носительства таких возбудителей, как грибы рода *Candida*, *S. pyogenes*, *S. aureus*. Следует также отметить, что ввиду возможного возникновения гастропареза при диабете и нарушения моторной функции желудочно-кишечного тракта возрастает риск развития аспирации [28].

Роль вакцинопрофилактики ВП при метаболическом синдроме и сахарном диабете. В связи с приведенными выше данными крайне важным является проведение вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции, гриппа и COVID-19 среди больных с СД и МС. К этой же группе пациентов следует отнести многочисленную популяцию людей формально без установленных диагнозов СД и МС, но имеющих избыточную массу тела, абдоминальный тип ожирения, артериальную гипертензию, гиперхолестеринемию, гипергликемию и повышенный уровень гликированного гемоглобина HbA_{1c}, а также лиц с сосудистыми осложнениями и коморбидными сердечно-сосудистыми заболеваниями [26].

Выводы

Коморбидные нарушения углеводного обмена в форме МС и СД оказывают существенное взаимно отягощающее влияние на развитие и тяжесть течения ВП. Целесообразно выделение таких пациентов в отдельный и весьма распространенный фенотип ВП. Предлагаемый фенотип ВП+МС, СД характеризуется высокой заболеваемостью, более тяжелым течением и высоким риском фатального исхода как непосредственно от ВП, так и от других причин после перенесенной ВП. Ключевыми моментами являются первоочередная вакцинопрофилактика, ранняя диагностика и интенсивная терапия пациентов с фенотипом ВП+МС, СД.

Сведения об авторе статьи:

Бикташев Тимур Рустэмвич – аспирант кафедры пропедевтики внутренних болезней ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России; врач-эндокринолог отделения эндокринологии ГБУЗ РБ ГКБ №21. Адрес: 450071, г. Уфа, ул. Лесной проезд, 3. E-mail: timur-jack@mail.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Изучение коморбидной патологии при сахарном диабете 2 типа как осложнении метаболического синдрома / С.П. Мелихова [и др.] // Архив внутренней медицины. – 2018. – № 8. – С. 366-371.
2. Сасенбаева, Г.И. Современные подходы к оценке коморбидности у пациентов / Г.И. Сасенбаева, А.Е. Турсынбекова // CardioСоматик. – 2019. – № 10. – С. 19-23.
3. Внебольничная пневмония у пациентов пожилого и старческого возраста / А.А. Бобылев [и др.] // Пульмонология. – 2015. – № 3. – С. 261-276.
4. Диагностика, лечение, профилактика ожирения и ассоциированных с ним заболеваний: национальные клинические рекомендации. – СПб. – 2017. – 164 с.
5. Пушникова, С.В. Особенности клинического течения и коагуляционно-тромбоцитарного гемостаза у больных с метаболическим синдромом и внебольничной пневмонией: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Тюмень, 2009. – 20 с.
6. Пушникова, С.В. Особенности состояния сердечно-сосудистой системы у больных с внебольничной пневмонией на фоне метаболического синдрома / С.В. Пушникова, И.А. Трошина, И.В. Медведева // Медицинская наука и образование Урала. – 2009. – № 1. – С. 51-54.
7. Шаврин, А.П. Факторы ремоделирования сосудистой стенки при метаболическом синдроме / А.П. Шаврин // Электронный научный журнал «Аргоісі. Серия: естественные и технические науки». – 2016. – №6. – С. 1-12.
8. Архангельский, Д.А. Ожирение как фактор риска заболевания внебольничной пневмонией на Крайнем Севере / Д.А. Архангельский, Ю.Е. Барачевский, Ю.Н. Закревский // Наука, образование, общество: тенденции и перспективы развития: сборник материалов III Международной научно-практической конференции. – 2016. – № 1. – С. 66-69.
9. Светлицкая, О.И. Нутритивный статус пациентов с осложненным течением внегоспитальных пневмоний / О.И. Светлицкая, И.И. Канус, А.Г. Коледа // Здоровье и окружающая среда. – 2016. – № 26. – С. 147-152.
10. Obesity and Infection: Reciprocal Causality / V. Hainer [et al.] // Physiol. Res. – 2015. – № 64 (Suppl. 2). – P. 105-119.
11. Ashburn, D.D. Pulmonary system and obesity / D.D. Ashburn, A. DeAntonio, M.J. Reed // Crit Care Clin. – 2010. – № 26. – P. 597-602.
12. Дворецкий, Л.И. Инфекции нижних дыхательных путей у коморбидных пациентов / Л.И. Дворецкий // Клинический разбор в общей медицине. – 2020. – № 1. – С. 29-34.
13. Body mass index and risk of pneumonia: a systematic review and meta-analysis / D.T. Phung [et al.] // Obes. Rev. – 2013. – № 14. – P. 839-857.
14. Алкина, М.В. Клинико-лабораторные особенности внебольничной пневмонии у лиц с коморбидной патологией / М.В. Алкина, И.Н. Куприянова, Е.К. Бельтюков // Уральский медицинский журнал. – 2016. – № 11. – С. 60-66.
15. Алкина, М.В. Клинико-экономические аспекты фармакотерапии госпитализированной внебольничной пневмонии у больных с сопутствующими заболеваниями / М.В. Алкина, Е.К. Бельтюков // Уральский медицинский журнал. – 2017. – № 8. – С. 57-64.
16. German Community Acquired Pneumonia Competence Network. Serum glucose levels for predicting death in patients admitted to hospital for community acquired pneumonia: prospective cohort study / P.M. Lepper [et al.] // BMJ. – 2012. 344:e3397.
17. Diabetes, glycaemic control, and risk of hospitalization with pneumonia: a population-based case-control study / J.B. Kornum [et al.] // Diabetes Care. – 2008. – Vol. 31, № 8. – P. 1541-1545.
18. Cause-specific long-term mortality rates in patients recovered from community-acquired pneumonia as compared with the general Dutch population / A.H. Bruns [et al.] // Clinical Microbiology and Infection. – 2011. – Vol. 17, № 5. – P. 763-768.
19. Benfield, T. Influence of diabetes and hyperglycaemia on infectious disease hospitalization and outcome / T. Benfield, J.S. Jensen, B.G. Nordestgaard // Diabetologia. – 2007. – Vol. 50, № 3. – P. 549-554.
20. Внебольничная пневмония у лиц с сахарным диабетом: эпидемиология, этиология, диагностика, лечение и профилактика / Р.Э.-П. Байсултанова [и др.] // Практическая пульмонология. – 2020. – № 1. – С. 38-47.
21. Diabetes mellitus and cause-specific mortality: a population-based study / S. Li [et al.] // Diabetes & Metabolism Journal. – 2019. – Vol. 43, № 3. – P. 319-341.
22. German Community-Acquired Pneumonia Competence Network (CAPNETZ). Undiagnosed diabetes mellitus in community-acquired pneumonia: a prospective cohort study / A.V. Jensen [et al.] // Clinical Infectious Diseases. – 2017. – Vol. 65, № 12. – P. 2091-2098.
23. Cheepsattayakorn, A. Pulmonary infectious diseases in association with diabetes mellitus / A. Cheepsattayakorn, R. Cheepsattayakorn // Journal of Lung, Pulmonary & Respiratory Research. – 2017. – Vol. 4, № 3:00127.
24. Type 2 diabetes and pneumonia outcomes: a population-based cohort study / J.B. Kornum [et al.] // Diabetes Care. – 2007. – Vol. 30, № 9. – P. 2251-2257.

25. COVID-19 Severity Is Tripled in the Diabetes Community: A Prospective Analysis of the Pandemic's Impact in Type 1 and Type 2 Diabetes / J.M. Gregory [et al.] // *Diabetes Care*. – 2020 Dec 2; dc202260.
26. Factors associated with COVID-19-related death using Open SAFELY / E.J. Williamson [et al.] // *Nature*. – 2020. - № 584. - P. 430-436.
27. Сахарный диабет и COVID-19: анализ клинических исходов по данным регистра сахарного диабета Российской Федерации / М.В. Шестакова [и др.] // *Проблемы эндокринологии*. – 2020. – Т. 66, № 1. – С. 35-46.
28. Pulmonary infections in diabetes mellitus / S. Ljubić [et al.] // *Diabetologia Croatica*. – 2005. – Vol. 33, № 4. – P. 115-124.

REFERENCES

1. Изучение коморбидной патологии при сахарном диабете 2 типа как осложнении метаболического синдрома / S.P. Melikhova [i dr.] // *Архив внутренней медицины*. – 2018. - № 8. – С. 366–371. (In Russ.). doi: 10.20514/2226- 6704-2018-8-5-366-371.
2. Sarsenbayeva G.I., Tursynbekova A.E. Modern approaches to the assessment of comorbidity in patients. *Cardio-somatics*. 2019; 10 (1): 19–23. (In Russ.). doi: 10.26442/22217185.2019.1.180073
3. Внебольничная пневмония у пациентов пожилого и старческого возраста / A.A. Bobylev [i dr.] // *Пульмонология*. – 2015. - № 3. – С. 261–276. (In Russ.). doi: 10.18093/0869-0189-2015-25-3-261-276.
4. Диагностика, лечение, профилактика озирения и ассоциированных с ним заболеваний (национальные клинические рекомендации). – СПб., 2017. – 164 с. (In Russ.).
5. Pushnikova, S.V. Osobennosti klinicheskogo techeniya i koagulyatsionno-trombotsitarnogo gemostaza u bol'nykh s metabolicheskim sindromom i vnebol'nicnoi pnevmoniei: avtoref. dis. kand. med. nauk. – Tyumen', 2009. – 20 s. (In Russ.).
6. Pushnikova, S.V. Osobennosti sostoyaniya serdechno-sosudistoi sistemy u bol'nykh s vnebol'nicnoi pnevmoniei na fone metabolicheskogo sindroma / S.V. Pushnikova, I.A. Troshina, I.V. Medvedeva // *Meditsinskaya nauka i obrazovanie Urala*. – 2009. - №1. – С. 51-54. (In Russ.).
7. Shavrin, A.P. Faktory remodelirovaniya sosudistoi stenki pri metabolicheskom sindrome / A.P. Shavrin // *Elektronnyi nauchnyi zhurnal «Apriori. Ceriya: estestvennye i tekhnicheskie nauki»*. – 2016. - №6. – С. 1-12. (In Russ.).
8. Arkhangel'skii, D.A. Ozhirenie kak faktor riska zabolevaniya vnebol'nicnoi pnevmoniei na Krainem Severe / D.A. Arkhangel'skii, Yu.E. Barachevskii, Yu.N. Zakrevskii // *Nauka, obrazovanie, obshchestvo: tendentsii i perspektivy razvitiya. Sbornik materialov III Mezhdunarodnoi nauchno-prakticheskoi konferentsii*. – 2016. - № 1. – С. 66-69. (In Russ.).
9. Sviatlitskaya, O.I. Nutritive status of patients with complicated course of community-acquired pneumonia / O.I. Sviatlitskaya, I.I. Kanus, A.G. Koleda // *Health and the environment*. – 2016. - № 26. – P. 147-152. (In Russ.).
10. Hainer V, Zanrazilova H, Kunesova M [et al.] Obesity and Infection: Reciprocal Causality. *Physiol Res* 2015; 64 (Suppl. 2): P105–P119.
11. Ashburn DD, DeAntonio A, Reed MJ. Pulmonary system and obesity. *Crit Care Clin* 2010; 26: 597–602.
12. Dvoretzky L.I. Lower respiratory tract infections in patients with comorbidities. *Clinical review for general practice*. 2020; 1: 29–34. (In Russ.). doi: 10.47407/kr2020.1.1.00005
13. Phung DT, Wang GZ, Rutgerford S [et al.] Body mass index and risk of pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev* 2013;14: 839–857. doi: 10.1111/obr.12055
14. Alkina, M.V. Clinical and laboratory features of community-acquired pneumonia in individuals with comorbid pathology / M.V. Alkina, I.N. Kupriyanova, E.K. Belyukov // *Ural medical journal*. - 2016. - № 11. – P. 60-66. (In Russ.).
15. Alkina, M.V. Clinical and economic aspects of pharmacotherapy of hospitalized community-acquired pneumonia in patients with concomitant diseases / M.V. Alkina, E.K. Belyukov // *Ural medical journal*. – 2017. - № 8. – P. 57-64. (In Russ.).
16. Lepper PM, Ott S, Nuesch E, von Eynatten M, Schumann C, Pletz MW, Mealing NM, Welte T, Bauer TT, Suttrop N, Juni P, Bals R, Rohde G; German Community Acquired Pneumonia Competence Network. Serum glucose levels for predicting death in patients admitted to hospital for community acquired pneumonia: prospective cohort study. *BMJ* 2012 May;344:e3397.
17. Kornum JB, Thomsen RW, Riis A, Lervang HH, Schonheyder HC, Sorensen HT. Diabetes, glycaemic control, and risk of hospitalization with pneumonia: a population-based case-control study. *Diabetes Care* 2008 Aug;31(8):1541-1545.
18. Bruns AH, Oosterheert JJ, Cucciolillo MC, Moussaoui REI, Groenwold RHH, Prins JM, Hoepelman AIM. Cause-specific long-term mortality rates in patients recovered from community-acquired pneumonia as compared with the general Dutch population. *Clinical Microbiology and Infection* 2011 May;17(5):763-768.
19. Benfield T, Jensen JS, Nordestgaard BG. Influence of diabetes and hyperglycaemia on infections disease hospitalization and outcome. *Diabetologia* 2007 Mar;50(3):549-554.
20. Community-acquired pneumonia in patients with diabetes mellitus: epidemiology, etiology, diagnosis, treatment and prevention / R.E.-P. Baysultanova [et al.] // *Practical pulmonology*. – 2020. - № 8. – P. 38-47. (In Russ.).
21. Li S, Wang J, Zhang B, Li X, Liu Y. Diabetes mellitus and cause-specific mortality: a population-based study. *Diabetes & Metabolism Journal* 2019 Jun;43(3):319-341.
22. Jensen AV, Faurholt-Jepsen D, Egelund GB, Andersen SB, Petersen PT, Benfield T, Witznath M, Rohde G, Ravn P; German Community-Acquired Pneumonia Competence Network (CAPNETZ). Undiagnosed diabetes mellitus in community-acquired pneumonia: a prospective cohort study. *Clinical Infectious Diseases* 2017 Nov;65(12):2091-2098.
23. Cheepsattayakorn A, Cheepsattayakorn R. Pulmonary infectious diseases in association with diabetes mellitus. *Journal of Lung, Pulmonary & Respiratory Research* 2017;4(3):00127. doi: 10.15406/jlpr.2017.04.00127.
24. Kornum JB, Thomsen RW, Riis A [et al.] Type 2 diabetes and pneumonia outcomes: a population-based cohort study. *Diabetes Care* 2007;30 (9): 2251–2257. doi: 10.2337/dc06-2417
25. COVID-19 Severity Is Tripled in the Diabetes Community: A Prospective Analysis of the Pandemic's Impact in Type 1 and Type 2 Diabetes / J.M. Gregory [et al.] // *Diabetes Care*. – 2020 Dec 2; dc202260. doi: 10.2337/dc20-2260.
26. Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K [et al.] Factors associated with COVID-19-related death using Open SAFELY. *Nature* 2020; 584: 430-436.
27. Shestakova M.V., Vikulova O.K., Isakov M.A., Dedov I.I. Diabetes and COVID-19: analysis of the clinical outcomes according to the data of the russian diabetes registry. *Problems of Endocrinology*. 2020;66(1):35-46. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/prob112458>.
28. Ljubić S, Balachandran A, Pavliae-Renar I, Metelko Ž. Pulmonary infections in diabetes mellitus. *Diabetologia Croatica* 2005 Mar;33(4):115-124.

Л.Ф. Ганиева, Р.М. Файзуллина, В.А. Ревякина, В.В. Викторов
АТОПИЧЕСКИЙ ДЕРМАТИТ У ДЕТЕЙ
 ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»
 Минздрава России, г. Уфа

Цель исследования – анализ новых литературных данных о развитии atopического дерматита (АД) в детском возрасте. На основании данных последних молекулярных исследований в патогенезе АД можно выделить комбинированное взаимодействие ведущих механизмов: генетической предрасположенности к атопии, нарушения целостности эпидермального барьера и каскад иммунных реакций, реализующих аллергическое воспаление в коже. На начальной стадии атопия может проявляться только на уровне иммунных изменений и связи с определенными генетическими маркерами – в настоящее время анализ сцепления между локусами генов, ответственных за развитие аллергии, выделяет целый ряд генов, которые локализованы на 1, 3, 4, 5, 6, 11, 12, 13, 14, 16, 17, 19, 21-й хромосомах.

Выявлено влияние на степень тяжести АД мутации гена структурного белка филаггрина, а также установлен дефицит основных липидных составляющих кожного барьера. Выделены самые значимые в патогенезе АД цитокины: IL-2, IL-4, IL-5, IL-8, IL-10, IL-13, IL-17, IL-23, IL-29, IL-31, IFN- γ , TNF- α . Недавние исследования местного иммунного ответа кожи указывают на важность IL-4, IL-5, IL-9 и IL-13 в развитии аллергических кожных реакций, которые вместе вызывают нарушение эпидермального барьера и недостаточный врожденный иммунный ответ.

По современным представлениям одним из факторов, отягощающих течение АД, является нарушение резистентности микрофлоры кожи и кишечника.

Заключение. Изучение иммунного ответа в органе-мишени воспаления – коже, а также в периферической крови с использованием современных молекулярно-генетических методов, оценка взаимосвязи нарушений микробиома кожи и кишечника с местным и системным иммунитетом при торпидном течении АД является чрезвычайно важной задачей современной медицины. Активный поиск биомаркеров воспаления может использоваться для диагностики и определения степени тяжести АД.

Ключевые слова: дети, atopический дерматит, патогенез, цитокины, фактор риска, степени тяжести.

L.F. Ganieva, R.M. Faizullina, V.A. Revyakina, V.V. Viktorov
ATOPIC DERMATITIS IN CHILDREN

The purpose of this publication is to review and systematize the literature data on the development of modern ideas about atopical dermatitis (AD) in childhood. Molecular studies contributed to the creation of a new concept of the pathogenesis of AD, which includes a triad of leading mechanisms: genetic predisposition to atopy, violations of the integrity of the epidermal barrier and a cascade of immune reactions that implement allergic inflammation in the skin. At the initial stage atopy manifests itself at the level of immune changes and connection with certain genetic markers – today localization of genes responsible for the development of allergy on 1, 3, 4, 5, 6, 11, 12, 13, 14, 16, 17, 19, 21 chromosomes are established.

The effect of a mutation of the filaggrin structural protein gene on the severity of blood pressure was revealed, and a deficiency of the main lipid components of the skin barrier was established. The most significant cytokines in the pathogenesis of AD are: IL-2, IL-4, IL-5, IL-8, IL-10, IL-13, IL-17, IL-23, IL-29, IL-31, IFN- γ , TNF- α . Recent studies of the local immune response of the skin indicate the importance of IL-4, IL-5, IL-9 and IL-13 in the development of a skin allergic reaction.

The modern view considers a violation of microflora resistance of the skin and intestine to be one of the factors that negatively affects AD course.

Conclusion. A study of immune response in the target organ of inflammation-the skin and peripheral blood using modern molecular genetic techniques and the study of the relationship of disorders of the skin microbiome and intestines with local and systemic immunity in torpid course AD is an actual problem of modern medicine. An active search for biomarkers of inflammation can be used for diagnosis and determination of AD severity.

Key words: children, atopical dermatitis, pathogenesis, cytokines, a risk factor, severity.

По определению Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) аллергия – это огромная медико-социальная катастрофа во всем мире. Атопический дерматит (АД) – первое и наиболее частое проявление аллергии, сочетающееся с другими формами аллергической патологии – значительно снижает качество жизни не только детей, но и членов их семей, требует длительного, поэтапного лечения и реабилитации. Патофизиологическая взаимосвязь между тяжелым течением АД у детей, бронхиальной астмой и аллергическим ринитом составляет аллергическую (атопическую) триаду [5,15].

Актуальность данной проблемы определяется ранним дебютом АД, который развивается на первом году жизни у 60% детей, до 5 лет – у 85%. Заболевание характеризует

высокая распространенность с увеличением случаев тяжелого и непрерывно рецидивирующего течения АД (число инвалидизирующих случаев достигает 8%) с расширением площади поражения кожи, устойчивости как к наружной, так и к системной терапии.

Цель исследования – анализ новых литературных данных о развитии АД в детском возрасте.

Европейская академия аллергологии и клинической иммунологии и Американская академия аллергии, астмы и иммунологии в согласительном документе, принятом в 2006 году, определили АД как хроническое воспалительное заболевание кожи, развивающееся в результате взаимодействия генетических факторов, факторов окружающей среды, нарушения барьерной функции кожи и иммунного ответа.

На основании данных последних молекулярных исследований в патогенезе АД можно выделить комбинированное взаимодействие ведущих механизмов: генетической предрасположенности к атопии, нарушения целостности эпидермального барьера и каскад иммунных реакций, реализующих аллергическое воспаление в коже [15].

Раннее начало заболевания и высокая степень конкордантности (77% у однояйцовых близнецов и 15% – у двуяйцовых) указывают, что АД является генетически детерминированным заболеванием, что подтверждается исследованиями GWAS. Если у одного из родителей есть признаки атопии, то вероятность развития АД у ребенка повышается до 20-40%, если больны оба родителя – до 60-80% [7].

На начальной стадии атопия может проявляться только на уровне иммунных изменений. Связь с определенными генетическими маркерами показывает анализ сцепления между локусами генов, ответственных за развитие аллергии, который выделяет целый ряд генов, которые локализованы на 1, 3, 4, 5, 6, 11, 12, 13, 14, 16, 17, 19, 21-й хромосомах [1].

Анализ 600 000 генетических вариантов выявил восемь новых генетических областей, связанных с АД [7,10].

G. O'Regan в 2008 г. обнаружил влияние на степень тяжести АД мутаций в гене структурного белка филагтрина (FLG), который создает структурную матрицу в кератиновом слое и непосредственно участвует в реализации его барьерной функции [7]. Кроме того, при АД установлены дефицит основных липидных компонентов кожного барьера, керамидов и полиненасыщенных жирных кислот ω -серии, особенно γ -линоленовой кислоты (ω 6), и снижение активности фермента ω -десатуразы, что приводит к повреждению гидролипидного слоя кожных покровов, повышению трансэпидермальной потери воды, приводит к ее выраженной сухости и повышенной чувствительности к различным раздражителям. Ранней реализации АД у детей способствуют наследственно обусловленные локальные изменения кожи и эпидермального барьера.

При изучении иммунного ответа при АД в основном определялись субпопуляции лимфоцитов, иммуноглобулинов и цитокиновый профиль в периферической крови. Выделены самые значимые в патогенезе АД цитокины: IL-2, IL-4, IL-5, IL-8, IL-10, IL-13, IL-17, IL-23, IL-29, IL-31, IFN- γ , TNF- α [2]. Недавние исследования местного иммунного ответа кожи указывают на важность IL-4, IL-5, IL-9 и

IL-13 в развитии аллергических кожных реакций, которые вместе вызывают нарушение эпидермального барьера [9]. Кроме того, есть гипотеза об «аутоиммунной» форме дерматита, утверждающая, что АД – это IL-4-опосредованная аллергия с повышенным уровнем Ig E, которая инициирует презентацию аутоантигенов Т-клеткам с помощью клеток Лангерганса [3].

Также значимым медиатором усиления и персистенции аллергического воспаления кожи является периостин, эндогенная продукция которого увеличивается под действием IL-4 и IL-13 [10]. Доказана связь между тяжелым течением АД и высокой экспрессией периостина.

По современным представлениям одним из факторов, отягощающих течение АД, является нарушение резистентности микрофлоры кожи и кишечника. Кроме того, 70% пораженных участков и 39% участков без повреждения кожи колонизируются золотистым стафилококком, что отрицательно сказывается на тяжести заболевания [14]. Аутосенсibilизация организма, вызванная наличием патогенной микрофлоры, приводит к развитию иммуно-аллергических реакций в основном по Ig E-зависимому типу. Дефицит продукции антимикробных пептидов, необходимых для защиты от бактерий, вирусов и грибов, приводит к усилению колонизации кожи *Staphylococcus aureus*, некоторые штаммы которого выделяют токсины, которые действуют как суперантигены, способные активировать до 10% лимфоцитов. Другие исследования выявили увеличение грибкового разнообразия (увеличение количества *Candida albicans*, *Aspergillus*, *Cryptococcus diffluens* и *Rhodotorula*, снижение числа грибов семейства *Malassezia*) и наличие уникальных анаэробных разновидностей, в основном *Clostridium* и *Serratia* при АД [8]. У детей с АД наблюдается недостаточное бактериальное разнообразие в дополнение к низким количествам *Bifidobacterium*, *Bacteroides*, *Enterobacteriaceae*. [12]. При АД снижается количество видов микроорганизмов родов *Streptococcus*, *Propionibacterium* (Shi и соавт. 2016, Oh и соавт. 2013), *Actinobacter*, *Corynebacterium* (Kong и соавт. 2012), *Prevotella*. Потерю биоразнообразия микробиома определяет патогенез АД.

Исследования показали, что кишечная флора и ее метаболиты (жирные кислоты с короткой цепью (SCFA)) активно участвуют в пролиферации и дифференцировке В- и Т-клеток.

Испытание пробиотиков с *Lactobacillus* и *Enterococcus* показало, что они могут увеличивать продукцию SCFA, тем самым усиливая барьер слизистой оболочки [4]. SCFA (пропионат, ацетат, бутират) являются конечными продуктами ферментации пищевых волокон в кишечнике и играют важную роль в определении микробного состава кожи, который тесно связан с механизмами кожной иммунной защиты. *Cutinibacterium* производит ацетат и пропионовую кислоту в кишечнике, которые вместе являются SCFA. Пропионовая кислота и ее производные подавляют рост метициллинрезистентного *Staphylococcus aureus* USA 300 (исследование *in vitro*) [13].

S.epidermidis и *S.acnes* обеспечивают более широкие изменения SCFA, чем другие. Таким образом, проведенные исследования свидетельствуют о том, что между кишечником и кожей существует тесное взаимодействие.

"Утечка кишечника" (нарушение барьерной функции кишечника) у пациентов с АД способствует воспалению кожи, обеспечивая проникновение токсинов, плохо переваренной пищи и микробов в системный кровоток. В случае, когда они достигают кожи, инициируется сильная реакция Th-2-лимфоцитов, вызывающая значительные повреждения тканей [6].

Освещены функции макрофагов, тучных клеток и базофилов и выявлены новые популяции лимфоидных клеток при изучении клеточного иммунного ответа на гельминтную инфекцию [11].

Патологические изменения со стороны внутренних органов и систем (органов пищеварения – 80-97%, нервной системы – 55-60%, ЛОР-органов – 50-60%, респираторной системы – 30-49%, мочевыводящих путей – 20-30%, протозойно-паразитарная инвазия – 18,2%) при АД усугубляют его течение и способствуют постоянному поступлению антигенов во внутреннюю среду, что усиливает сенсибилизацию организма.

Заключение

Изучение иммунного ответа кожи, как органа-мишени воспаления, и периферической крови с использованием современных молекулярно-генетических методов, оценка взаимосвязи нарушений микробиома кожи и кишечника с местным и системным иммунитетом при торпидном течении АД является чрезвычайно важной задачей современной медицины. Ведется активный поиск биомаркеров, которые могли бы использоваться для диагностики и определения степени тяжести АД.

Сведения об авторах статьи:

Ганиева Лариса Фаратовна – заочный аспирант кафедры факультетской педиатрии с курсами педиатрии, неонатологии и симуляционным центром ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: lara.ganieva@gmail.com.

Файзуллина Резеда Мансафовна – д.м.н., профессор кафедры факультетской педиатрии с курсами педиатрии, неонатологии и симуляционным центром ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: Fayzullina@yandex.ru.

Ревякина Вера Афанасьевна – д.м.н., профессор, председатель Союза детских аллергологов России, зав. отделением клинической лечебной питания ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии». Адрес: 109240, г. Москва, Устьинский проезд, 2/14. E-mail: mailbox@ion.ru.

Викторов Виталий Васильевич – д.м.н., профессор, проректор по региональному развитию здравоохранения БГМУ, директор ИДПО БГМУ, заведующий кафедрой факультетской педиатрии с курсами педиатрии, неонатологии и симуляционным центром ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: victorov.vv@yandex.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Атопический дерматит у детей / Т.Б. Касохов [и др.] // Научное обозрение. Медицинские науки. – 2016. – №1. – С. 8-26.
2. Кошелева, И.В. Значение сыровоточных уровней и генетических особенностей противовоспалительных цитокинов у больных атопическим дерматитом / И.В. Кошелева, А.Р. Хасанова, И.С. Беляков // Лечащий врач. – 2019. – № 1. – С.53-55.
3. Рекен М. Наглядная аллергология / М. Рекен, Г. Греверс, В. Бургдорф: пер. с англ. – 2-М.: Лаборатория знаний, 2020– 238 с.: ил. Наглядная медицина
4. A human origin probiotic cocktail therapy for aging-related leaky gut and inflammation by modulating microbiota taruine tight junction axis /Yadav H. [et al.]// The FASEB Journal.-April 2020.-34(S1):1-1.
5. Eczema phenotypes and risk of allergic and respiratory conditions in school age children /Hu C. // Clin Transl Allergy.-2020.-7.
6. Johnson C.C. The infant gut bacterial microbiota and risk of pediatric asthma and allergic diseases / Johnson C.C, Ownby D.S.// Transl Res.-2017 Jan.-179:60-70.
7. Liang Y. The Genetics and Epigenetics of Atopic Dermatitis- Filaggrin and Other Polymorphisms / Liang Y., Chang C., Lu Q. //Clin. Rev. Allergy Immunol. -2016.-51 (3).-P.315-28.
8. Neonatal gut microbiota associates with childhood multisensitized atopy and T cell differentiation / Fujimura K.E. [et al.] // Nature Medicine.-September 2016. - 22(10).
9. New biological treatments for asthma and skin allergies / Eyerich. S. [et al.]// Allergy.- 2019.- 75.- P.546– 560.
10. Progress in understanding hypersensitivity reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs / Doña I. [et al.]// Allergy.- 2019.- 75: 561– 575.
11. Regulation of Immunity and allergy by helminth parasites/ Maizels RM // Allergy. -2019.- 75: 524– 534.
12. Severity of atopic disease inversely correlates with intestinal microbiota diversity and butyrate-producing bacteria / Nylund L. [et al.]// Allergy.-2015 Feb.-70(2):241-4.
13. Schwarz A. The Short-Chain Fatty Acid Sodium Butyrate Functions as a Regulator of the Skin Immune System / Schwarz A., Bruhs A., Schwarz T. // J Invest Dermatol.-2017 Apr.-137(4):855-864.
14. The Microbiome in Atopic Dermatitis / Paller A.S. [et al.] //Journal of Allergy and Clinical Immunology November. - 2018.- 143(1).

15. Williams H.C. Epidemiology of human atopic dermatitis—seven areas of notable progress and seven areas of notable ignorance / Williams H.C. // *Vet.Dermatol.* – 2013. – 24 (1): 3-9.

REFERENCES

1. Atopicheskiy dermatit u detei / Kasokhov T.B. [i dr.] // *Nauchnoe obozrenie. Meditsinskie nauki.* – 2016. – № 1. – S. 8-26.
2. Kosheleva I.V. Znachenie syvorotochnykh urovnei i geneticheskikh osobennosti protivovospalitel'nykh tsitokinov u bol'nykh atopicheskim dermatitom / Kosheleva I.V., Khasanova A.R., Belyakov I.S. // *Lechashchii vrach.* -2019.- № 1.- S.53-55.
3. Naglyadnaya allergologiya/ Reken M., Grevers G., Burgdorf; per.s angl.-2-M.: Laboratoriya znaniy, 2020.-238s.: il.-Naglyadnaya meditsina.
4. A human origin probiotic cocktail therapy for aging-related leaky gut and inflammation by modulating microbiota taruine tight junction axis /Yadav H. [et al.]// *The FASEB Journal.*-April 2020.-34(S1):1-1.
5. Eczema phenotypes and risk of allergic and respiratory conditions in school age children /Hu C. // *Clin Transl Allergy.*-2020.-7.
6. Johnson C.C. The infant gut bacterial microbiota and risk of pediatric asthma and allergic diseases / Johnson C.C, Ownby D.S.// *Transl Res.*-2017 Jan.-179:60-70.
7. Liang Y., Chang C., Lu Q. The Genetics and Epigenetics of Atopic Dermatitis-Filaggrin and Other Polymorphisms / Liang Y., Chang C., Lu Q. // *Clin. Rev. Allergy Immunol.* -2016.-51 (3).-P.315–28.
8. Neonatal gut microbiota associates with childhood multisensitized atopy and T cell differentiation / Fujimura K.E. [et al.] // *Nature Medicine.*-September 2016. - 22(10).
9. New biological treatments for asthma and skin allergies / Eyerich. S. [et al.]// *Allergy.*- 2019.- 75.- P.546– 560.
10. Progress in understanding hypersensitivity reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs / Doña I. [et al.]// *Allergy.*- 2019.- 75: 561– 575.
11. Regulation of Immunity and allergy by helminth parasites/
2. Maizels RM.// *Allergy.* -2019.- 75: 524– 534.
12. Severity of atopic disease inversely correlates with intestinal microbiota diversity and butyrate-producing bacteria / Nylund L. [et al.]// *Allergy.*-2015 Feb.-70(2):241-4.
13. Schwarz A. The Short-Chain Fatty Acid Sodium Butyrate Functions as a Regulator of the Skin Immune System / Schwarz A., Bruhs A., Schwarz T. // *J Invest Dermatol.*-2017 Apr.-137(4):855-864.
14. The Microbiome in Atopic Dermatitis / Paller A.S. [et al.] // *Journal of Allergy and Clinical Immunology* November. - 2018.- 143(1).
15. Williams H.C. Epidemiology of human atopic dermatitis—seven areas of notable progress and seven areas of notable ignorance / Williams H.C. // *Vet.Dermatol.* – 2013. – 24 (1): 3-9.

УДК 616-006.66

© М.В. Логинова, В.Н. Павлов, И.Р. Гилязова, 2021

М.В. Логинова¹, В.Н. Павлов², И.Р. Гилязова^{2,3}
**ГЕНЕТИЧЕСКОЕ ТЕСТИРОВАНИЕ И МЕДИКО-ГЕНЕТИЧЕСКОЕ
 КОНСУЛЬТИРОВАНИЕ КАК ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННЫЙ ПОДХОД
 К ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ НАСЛЕДСТВЕННОГО РАКА
 ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

¹ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер», г. Уфа

²ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Уфа

³Институт биохимии и генетики Уфимского федерального исследовательского центра РАН, г. Уфа

Рак предстательной железы – это наиболее часто диагностируемый рак среди мужчин в Российской Федерации, а также в США и большинстве западных стран. На приеме у онколога мужчина сообщает о наличии рака у родственника первой степени родства (отца, брата, сына), что говорит о семейном анамнезе как об единственно установленном факторе риска заболевания, который имеет важное значение при скрининге рака. Семейная агрегация рака предстательной железы считается маркером генетической предрасположенности к развитию заболевания. Это клинически и генетически гетерогенное заболевание с наследственными факторами, на долю которых приходится около 40–50% случаев, включающих как редкие варианты генов, так и частые генетические варианты. На сегодняшний день в международных рекомендациях прописаны критерии для тестирования на наличие мутаций в генах BRCA1/2 для мужчин с раком предстательной железы. Генетическое исследование позволяет идентифицировать герминальные мутации у пациентов с раком простаты, что дает возможность определить роль наследственности в развитии заболевания. Генетическое тестирование наследственного рака необходимо для создания персонализированных подходов к скринингу и лечению рака предстательной железы.

Ключевые слова: наследственный рак предстательной железы, кластеризация, пенетрантность, гетерогенность, секвенирование, BRCA1/2, HOXB13, генетическое консультирование.

M.V. Loginova, V.N. Pavlov, I.R. Gilyazova
**GENETIC TESTING AND MEDICAL-GENETIC COUNSELING
 AS A PERSONALIZED APPROACH TO THE DIAGNOSIS
 AND TREATMENT OF HEREDITARY PROSTATE CANCER**

Prostate cancer is the most commonly diagnosed cancer among men in the Russian Federation, as well as in the United States and most Western countries. At an appointment with an oncologist, a man reports the presence of cancer in a first-degree relative (father, brother, son), which indicates of family history as the only established risk factor for the disease, which is important in cancer screening. Familial aggregation of prostate cancer is considered a marker of genetic predisposition to the development of the disease. It is a clinically and genetically heterogeneous disease with hereditary factors accounting for about 40-50% of cases, including both rare gene variants and frequent genetic variants. To date, international guidelines have prescribed criteria for testing for mutations in the BRCA1 / 2 genes for men with prostate cancer. Genetic research allows the identification of germline mutations in

patients with prostate cancer, which makes it possible to determine the role of heredity in the development of the disease. Genetic testing for hereditary cancers is needed to create personalized approaches to screening and treating prostate cancer.

Key words: hereditary prostate cancer, clustering, penetrance, heterogeneity, sequencing, BRCA1 / 2, HOXB13, genetic counseling.

Рак предстательной железы (РПЖ) – наиболее часто встречающееся заболевание мочеполовой системы у мужчин в возрасте 50-70 лет [1]. Известно, что семейный анамнез играет важную роль в развитии заболевания [2], при этом концентрированная кластеризация или раннее начало заболевания указывает на возможную наследственную предрасположенность к РПЖ [3]. В процессе изучения этиологии рака была выявлена его связь с другими видами наследственного рака [4], что потенциально расширяет объем семейного анамнеза при рассмотрении диагноза наследственного РПЖ. С ним связаны генетические варианты, семейный анамнез, раса или этническая принадлежность, разнообразие питания, факторы окружающей среды. Изучение триггеров и данных о семейной истории заболевания необходимо для раннего выявления процесса злокачественной трансформации, своевременной постановки диагноза и незамедлительного начала лечения.

Эпидемиология семейного рака предстательной железы

Ежегодно в мире диагностируется около 1,6 миллиона случаев РПЖ, а 366 тысяч мужчин ежегодно погибают от этой патологии [5]. Именно с этим связан тот факт, что диагностике и лечению данной патологии в последнее время уделяется все больше внимания как за рубежом, так и в Российской Федерации. Наиболее высокие показатели заболеваемости отмечены в США, Канаде и ряде стран Европы, где РПЖ выходит на первое место в структуре онкологических заболеваний у мужчин [6]. В Российской Федерации в 2019 г. РПЖ находился на 2-м месте (14,5%) после рака легкого (17,4%) [7]. Это гетерогенное заболевание характеризуется широким возрастным диапазоном и различными степенями тяжести, что осложняет изучение эпидемиологических факторов риска. Установленные факторы риска включают: пожилой возраст, афроамериканскую расу и положительный семейный анамнез РПЖ [8]. К другим относительным факторам относят большую энергозатрату, диету, ожирение и метаболический синдром, гиподинамию и воздействие тяжелых металлов, таких как кадмий [9] и гербицидов.

Положительный семейный анамнез, наличие онкологического заболевания у родственника первой степени родства, связан с

двух-трехкратным увеличением риска развития РПЖ [10]. Риск возрастает с увеличением числа «затронутых» родственников и конкретных родственников (затронутых братьев, а не отца и сыновей) и обратно пропорционален возрасту на момент выставления диагноза среди родственников с РПЖ [11]. Под критерий наследственного РПЖ попадают семьи, в которых есть либо два родственника первой степени родства, у которых выявлен РПЖ в любом возрасте, либо один родственник первой степени родства и два или более родственников второй степени родства с диагностированным заболеванием в любом возрасте. Вторым критерием принято считать семьи, в которых трое или более заболевших родственников первой степени родства, или РПЖ диагностирован в трех последовательных поколениях по отцовской или материнской линии, или два родственника первой степени родства, у которых наблюдалось раннее начало болезни (в возрасте до 55 лет) [12]. По международной статистике 5–10% случаев РПЖ могут считаться наследственными.

Семейный анамнез в большинстве случаев считается показателем генетической предрасположенности, но не исключена возможность совместного воздействия окружающей среды, особенно в раннем возрасте, а также взаимодействия между генами и окружающей средой. Подтверждением этих выводов является исследование, в котором более 80000 приемных детей и их приемных родителей, идентифицированных из шведского регистра и связанных со шведским регистром онкологических заболеваний, показало, что 5% случаев РПЖ, выявленных у членов семьи, связаны с общими факторами окружающей среды, а не с генетикой.

Генетический вклад в наследственный рак простаты

Рак предстательной железы имеет наследственный компонент, который оценивается в 40–50% [13]. Генетический вклад состоит из комбинации редких вариантов генов с высокой и средней пенетрантностью и частых генетических вариантов с низкой пенетрантностью. Идентификация генов предрасположенности к РПЖ осложнена клинической и генетической гетерогенностью заболевания.

Генетические мутации, которые влияют на риск возникновения рака, обычно бывают редкими (<5% популяции) и высокопене-

трантными (вероятность проявления фенотипа 80-100%) и чаще связаны с фенотипами наследственного синдрома рака. В многочисленных исследованиях наблюдался РПЖ, диагностированный в синдромах наследственного рака, связанных с другими солидными опухолями, включая наследственный рак молочной железы и рак яичников (НВОС) и синдром Линча.

Синдром НВОС (human breast- ovarian cancer) – это наследственный онкологический синдром, связанный со значительным повышением риска развития рака молочной железы и яичников в течение жизни, чаще всего вызываемого мутациями в генах BRCA1 или BRCA2 [14]. Мутации в данных генах также встречаются при раке поджелудочной железы и меланоме [15]. Носители мутаций в гене BRCA2 имеют более агрессивный РПЖ и низкую общую выживаемость [16].

Синдром Линча (HNPCC) – это наследственный неполипозный колоректальный рак, аутосомно-доминантное заболевание, вызываемое герминальными мутациями в генах, ответственных за ошибки репарации ДНК, связанное с повышенным риском развития рака толстой кишки, матки, яичников, мочевого пузыря, почечной лоханки, мочеточника, желудка, тонкого кишечника, желчевыводящих путей и головного мозга в дополнение к предрасположенности к аденомам салных желез [17]. Заболеваемость РПЖ часто встречается в семьях с синдромом Линча и у мужчин, носителей мутаций в генах MMR ДНК [18].

В последние годы в связи с бурным развитием методов молекулярной генетики появились новые подходы к генетическому тестированию. Так, в клиническую практику внедрен метод секвенирования нового поколения (next generation sequencing, NGS), который позволяет определить нуклеотидную последовательность ДНК и РНК для получения формального описания её первичной структуры. Технология позволяет «прочитать» одновременно множество участков генома, что является главным отличием от более ранних методов секвенирования. Секвенирование нового поколения (NGS) открыло новый подход к генетическому тестированию, позволяя осуществлять мультигенное панельное тестирование герминальных и соматических мутаций и идентифицировать редкие варианты генов с умеренной пенетрантностью [19]. Наличие этих мутаций приводит к увеличению риска проявления фенотипа заболевания в течение жизни на 35–60%, и некоторые из этих генов были определены в популяциях

РПЖ. В 2012 г. была идентифицирована редкая повторяющаяся мутация в гене гомеобокса фактора транскрипции HOXB13, при наличии которой риск РПЖ составляет от 33 до 60% [20].

Множество исследований демонстрируют роль мутаций BRCA2 и HOXB13 в риске развития РПЖ. На эти гены приходится небольшая часть наследственной предрасположенности к возникновению рака. Частота мутаций BRCA2 колеблется от 1,3 до 3,2% в зависимости от дизайна исследования и изучаемой популяции [21]. По данным исследований частота мутаций HOXB13 составляет 0,66-6,25% [22].

С ростом количества исследований генома человека общие генетические варианты применяются для выявления новых локусов, связанных с множеством заболеваний, включая риск развития РПЖ. Полногеномный анализ ассоциаций (genome – wide association studies, GWAS) позволил выявить приблизительно 100 локусов, которые объясняют около 33% риска возникновения наследственного РПЖ [23].

Генетическое консультирование и тестирование наследственного РПЖ – медленно развивающаяся область по сравнению с такими онкологическими заболеваниями, как рак молочной железы или рак толстой кишки. В настоящее время генетическое тестирование на наличие мутаций в генах BRCA1 и BRCA2 при РПЖ проводится в следующих случаях: подтвержденный диагноз рака молочной железы (возраст пациентов ≤ 50 лет), рака яичников, рака поджелудочной железы у двух или более кровных родственников и/или РПЖ (индекс Глисона ≥ 7) в любом возрасте [24]. Перечисленные критерии показывают важность сбора подробного семейного анамнеза рака по материнской и отцовской линиям для человека, обращающегося за помощью для оценки риска возникновения РПЖ. Генетическое консультирование является необходимым для предоставления пациентам информации о потенциальных дополнительных рисках рака в семье, которые могут быть обнаружены с помощью генетического тестирования на мутации генов BRCA1/2.

Целью генетического консультирования и тестирования является получение генетической информации для определения оценки прогноза и тяжести течения заболевания, чтобы вовремя начать необходимое лечение. При лечении РПЖ данные о мутациях в гене BRCA информируют специалиста о возможном индивидуальном лечении. Хотя в насто-

ящее время не существует руководств по лечению РПЖ, основанных на генетических методах. Появляется множество исследований относительно того, как рассматривать индивидуализированное лечение [25]. По данным исследований необходимо сочетание местной терапии с системными подходами у носителей мутаций BRCA 1/2, особенно для носителей мутаций в гене BRCA2 ввиду неблагоприятного прогноза у этих пациентов [26].

По мере развития персонализированной медицины секвенирование тканей опухоли предстательной железы и поиск соматических мутаций позволят определить потенциальные мишени для лечения. Секвенирование тканей опухоли необходимо для определения специфических для злокачественных опухолей генетических изменений в конкретных генах, для

которых существуют доступные методы лечения. Секвенирование информирует о спектре и частоте мутаций у пациентов с РПЖ, а также о возможных вариантах лечения этих пациентов.

Вывод

Понятие о наследственном РПЖ имеет важное клиническое значение для определения спектра эпидемиологических и генетических факторов риска. Достижения в технологии секвенирования ДНК в дальнейшем приведут к новым открытиям генетической предрасположенности к этому заболеванию. Раннее выявление предрасположенности к наследственному РПЖ даст дополнительную информацию для индивидуального скрининга, своевременного начала лечения и выбора его тактики.

Сведения об авторах статьи:

Логина Мария Владиславовна – врач-онколог онкологического отделения противоопухолевой лекарственной терапии ГАУЗ РКМД МЗ РБ, аспирант кафедры урологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450054, г. Уфа, проспект Октября, 73/1. E-mail: mariialoginova25@gmail.com.

Павлов Валентин Николаевич – д.м.н., профессор, член-корр. РАН, ректор ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, завкафедрой урологии с курсом ИДПО ректор ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: rectorat@bashgmu.ru.

Гилязова Ирина Ришатовна – к.б.н., доцент кафедры медицинской генетики и фундаментальной медицины, с.н.с. ИБГ УФИЦ РАН. Адрес: 450098, г. Уфа, проспект Октября, 71. E-mail: gilyasova_irina@mail.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака предстательной железы/ Д.А. Носов, М.И. Волкова, О.А. Гладков, Е.В. Карабина [и др.] DOI: 10.18027/2224-5057-2020-10-3s2-33. 2020
2. Prostate Cancer Risks for Male BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers: A Prospective Cohort Study / T. Nyberg [et al.] // Eur Urol. – 2020. – Vol. 77, №1. P.24-35. Doi: 10.1016/j.eururo.2019.08.025.
3. Prostate cancer / G. Attard [et al.] // Lancet. – 2016. Vol. 387, № 10013. P.70-82. Doi: 10.1016/S0140-6736(14)61947-4.
4. Familial clustering of breast and prostate cancer and risk of postmenopausal breast cancer in the Women's Health Initiative Study / J.L. Beebe-Dimmer [et al.] // Cancer. – 2015. - Vol. 121. P. 1265–72. Doi: 10.1002/cncr.29075.
5. Ejaculation Frequency and Risk of Prostate Cancer: Updated Results with an Additional Decade of Follow-up / J.R. Rider [et al.] // Eur Urol. – 2016. – Vol. 70. P.974. Doi: 10.1016/j.eururo.2016.03.027.
6. Рак предстательной железы: стандарты ведения больных для врачей: клинические рекомендации/ ред. совет: Общероссийский национальный союз "Ассоциация онкологов России" [и др.] – М., 2020. – Режим доступа: https://oncology-association.ru/files/clinical-guidelines-2020/rak_predstatelnoj_zhelezy.pdf.
7. Аксель, Е.М. Статистика злокачественных новообразований мочевых и мужских половых органов в России и странах бывшего СССР / Онкоурология // Е.М. Аксель, В.Б. Матвеев. – 2019. – №15(2). – С. 15-24. [Axel E.M., Matveev V.B. Statistics of malignant tumors of urinary and male urogenital organs in Russia and the countries of the former USSR. Onkourologiya = Cancer Urology 2019;15(2):15.(In Russ.)].
8. The Epidemiology of Prostate Cancer / C. H Pernar [et al.] // Cold Spring Harb Perspect Med. – 2018. - Vol.8, № 12. Doi: 10.1101/cshperspect.a030361.
9. Cancer statistics, 2015 / R.L. Siegel [et al.] // CA Cancer J Clin. – 2015. – Vol.65. – P.5–29. Doi:10.3322/caac.21254
10. The effect of neighborhood social environment on prostate cancer development in black and white men at high risk for prostate cancer / S.M. Lynch [et al.] // PLoS One. - 2020. – Vol. 15, № 8. Doi: 10.1371/journal.pone.0237332.
11. Prostate Cancer in Primary Care / S. W D Merriel [et al.] // Adv Ther. – 2018. – Vol. 35, № 9. – P. 1285 – 1294. Doi: 10.1007/s12325-018-0766-1. Epub 2018 Aug 10.
12. Genetic testing for hereditary prostate cancer: Current status and limitations / J.T. Zhen [et al.] // Cancer. – 2018. – Vol.124, №15. – P.3105-3117. Doi: 10.1002/cncr.31316.
13. The heritability of prostate cancer in the Nordic Twin Study of Cancer / J.B. Hjelmborg [et al.] // Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. – 2014. – Vol.23, № 11. – P. 2303–10. Doi: 10.1158/1055-9965.EPI-13-0568
14. Pilarski, R. The Role of BRCA Testing in Hereditary Pancreatic and Prostate Cancer Families / R. Pilarski // Am Soc Clin Oncol Educ Book. – 2019. – Vol.39. – P. 79-86. Doi: 10.1200/EDBK_238977.
15. Cancers associated with BRCA1 and BRCA2 mutations other than breast and ovarian / J. Mersch [et al.] // Cancer. – 2015. – Vol.121. – P. 269–75. Doi: 10.1002/cncr.29041.
16. Effect of BRCA mutations on metastatic relapse and cause-specific survival after radical treatment for localised prostate cancer / E. Castro [et al.] // Eur Urol. – 2015. - Vol.68. – P.186–93. Doi: 10.1016/j.eururo.2014.10.022.
17. Uptake and predictors of colonoscopy use in family members not participating in cascade genetic testing for Lynch syndrome / D.W Hadley [et al.] // Sci Rep. – 2020. – Vol.10, № 15959. Doi: 10.1038/s41598-020-72938-z.
18. Bringing Prostate Cancer Germline Genetics into Clinical Practice / S. Das [et al.] // J Urol. – 2019. – Vol.202, № 2. – P. 223-230. Doi: 10.1097/JU.000000000000137.
19. The changing landscape of hereditary cancer genetic testing / R.D. Webster [et al.] // Cancer. – 2018. – Vol.124, №4. – P.664-666. Doi: 10.1002/cncr.31185.

20. HomeoboxB13 G84E Mutation and Prostate Cancer Risk / T. Nyberg [et al.] // *Eur Urol.* – 2019. – Vol. 75, № 5. – P.834-845. Doi: 10.1016/j.eururo.2018.11.015.
21. Andres Ossa, C. Founder and Recurrent Mutations in BRCA1 and BRCA2 Genes in Latin American Countries: State of the Art and Literature Review / C. Andres Ossa, D. Torres // *Oncologist.* – 2016. – Vol. 21, №7. – P. 832-839. Doi: 10.1634/theoncologist.2015-0416.
22. Prevalence of the HOXB13 G84E germline mutation in British men and correlation with prostate cancer risk, tumour characteristics and clinical outcomes / Z. Kote-Jarai [et al.] // *Ann Oncol.* – 2015. – Vol.26, № 4. – P. 756-761. Doi: 10.1093/annonc/mdv004.
23. Screening for familial and hereditary prostate cancer / H. T Lynch [et al.] // *Int J Cancer.* – 2016. – Vol.138, № 11. – P.2579-2591. Doi: 10.1002/ijc.29949.
24. Young-age prostate cancer / S. Hussein [et al.] // *J ClinPathol.* - 2015. - Vol.68 – P. 511–515. Doi: 10.1136/jclinpath-2015-202993.
25. Risks of Breast, Ovarian, and Contralateral Breast Cancer for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers / K.B. Kuchenbaecker [et al.] // *JAMA.* – 2017. – Vol. 317, № 23, P.2402-2416. Doi: 10.1001/jama.2017.7112.
26. DNA-repair defects and olaparib in metastatic prostate cancer / J. Mateo [et al.] // *N Engl J Med.* – 2015. –Vol. 373. – P. 1697–708. Doi: 10.1056/NEJMoa1506859.

REFERENCES

1. Prakticheskie rekomendacii po lekarstvennomu lecheniyu raka predstatelnoi jelezi. Nosov D.A., Volkova M.I., Gladkov O.A., Karabina E.V., Krilov V.V., Matveev V.B., Mitin T., Popov A.M. DOI_ 10.18027/2224_5057_2020_10_3s2_33. 2020
2. Prostate Cancer Risks for Male BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers: A Prospective Cohort Study / T. Nyberg [et al.] // *Eur Urol.* – 2020. – Vol. 77, №1. P.24-35. Doi: 10.1016/j.eururo.2019.08.025.
3. Prostate cancer / G. Attard [et al.] // *Lancet.* – 2016. Vol. 387, № 10013. P.70-82. Doi: 10.1016/S0140-6736(14)61947-4.
4. Familial clustering of breast and prostate cancer and risk of postmenopausal breast cancer in the Women's Health Initiative Study / J.L. Beebe-Dimmer [et al.] // *Cancer.* – 2015. - Vol. 121. P. 1265–72. Doi: 10.1002/cncr.29075.
5. Ejaculation Frequency and Risk of Prostate Cancer: Updated Results with an Additional Decade of Follow-up / J.R. Rider [et al.] // *Eur Urol.* – 2016. – Vol. 70. P.974. Doi: 10.1016/j.eururo.2016.03.027.
6. Klinicheskie rekomendacii. Rak predstatelnoi jelezi_ standarti vedeniya bolnih dlya vrachei / red.sovet_ Obscherossiiskii nacionalnii soyuz "Associaciya onkologov Rossii" i dr.– Moskva_ 2020g. – Rejim dostupa_ https://oncology_association.ru/files/clinical_guidelines_2020/rak_predstatelnoj_zhelezy.pdf
7. Axel E.M., Matveev V.B. Statistics of malignant tumors of urinary and male urogenital organs in Russia and the countries of the former USSR. *Onkourologiya* = *Cancer Urology* 2019;15(2):15.
8. The Epidemiology of Prostate Cancer / C. H Pernar [et al.] // *Cold Spring HarbPerspect Med.* – 2018. - Vol.8, № 12. Doi: 10.1101/cshperspect.a030361.
9. Cancer statistics, 2015 / R.L. Siegel [et al.] // *CA Cancer J Clin.* – 2015. – Vol.65. – P.5–29. Doi:10.3322/caac.21254.
10. The effect of neighborhood social environment on prostate cancer development in black and white men at high risk for prostate cancer / S.M. Lynch [et al.] // *PLoS One.* - 2020. – Vol. 15, № 8. Doi: 10.1371/journal.pone.0237332.
11. Prostate Cancer in Primary Care / S. W D Merriell [et al.] // *AdvTher.* – 2018. – Vol. 35, № 9. – P. 1285 – 1294. Doi: 10.1007/s12325-018-0766-1. Epub 2018 Aug 10.
12. Genetic testing for hereditary prostate cancer: Current status and limitations / J.T. Zhen [et al.] // *Cancer.* – 2018. – Vol.124, №15. – P.3105-3117. Doi: 10.1002/cncr.31316.
13. The heritability of prostate cancer in the Nordic Twin Study of Cancer / J.B. Hjelmborg [et al.] // *CancerEpidemiol Biomarkers Prev.* – 2014. – Vol.23, № 11. – P. 2303–10. Doi: 10.1158/1055-9965.EPI-13-0568
14. Pilarski, R. The Role of BRCA Testing in Hereditary Pancreatic and Prostate Cancer Families / R. Pilarski // *Am SocClinOncolEduc Book.* – 2019. – Vol.39. – P. 79-86. Doi: 10.1200/EDBK_238977.
15. Cancers associated with BRCA1 and BRCA2 mutations other than breast and ovarian / J. Mersch [et al.] // *Cancer.* – 2015. – Vol.121. – P. 269–75. Doi: 10.1002/cncr.29041.
16. Effect of BRCA mutations on metastatic relapse and cause-specific survival after radical treatment for localised prostate cancer / E. Castro [et al.] // *Eur Urol.* – 2015. - Vol.68. – P.186–93. Doi: 10.1016/j.eururo.2014.10.022.
17. Uptake and predictors of colonoscopy use in family members not participating in cascade genetic testing for Lynch syndrome / D.W Hadley [et al.] // *Sci Rep.* – 2020. – Vol.10, № 15959. Doi: 10.1038/s41598-020-72938-z.
18. Bringing Prostate Cancer Germline Genetics into Clinical Practice / S. Das [et al.] // *J Urol.* – 2019. – Vol.202, № 2. –P. 223-230. Doi: 10.1097/JU.000000000000137.
19. The changing landscape of hereditary cancer genetic testing / R.D.Webster [et al.] // *Cancer.* – 2018. – Vol.124, №4. – P.664-666. Doi: 10.1002/cncr.31185.
20. HomeoboxB13 G84E Mutation and Prostate Cancer Risk / T. Nyberg [et al.] // *Eur Urol.* – 2019. – Vol. 75, № 5. – P.834-845. Doi: 10.1016/j.eururo.2018.11.015.
21. Andres Ossa, C. Founder and Recurrent Mutations in BRCA1 and BRCA2 Genes in Latin American Countries: State of the Art and Literature Review / C. Andres Ossa, D. Torres // *Oncologist.* – 2016. – Vol. 21, №7. – P. 832-839. Doi: 10.1634/theoncologist.2015-0416.
22. Prevalence of the HOXB13 G84E germline mutation in British men and correlation with prostate cancer risk, tumour characteristics and clinical outcomes / Z. Kote-Jarai [et al.] // *Ann Oncol.* – 2015. – Vol.26, № 4. – P. 756-761. Doi: 10.1093/annonc/mdv004.
23. Screening for familial and hereditary prostate cancer / H. T Lynch [et al.] // *Int J Cancer.* – 2016. – Vol.138, № 11. – P.2579-2591. Doi: 10.1002/ijc.29949.
24. Young-age prostate cancer / S. Hussein [et al.] // *J ClinPathol.* - 2015. - Vol.68 – P. 511–515. Doi: 10.1136/jclinpath-2015-202993.
25. Risks of Breast, Ovarian, and Contralateral Breast Cancer for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers / K.B. Kuchenbaecker [et al.] // *JAMA.* – 2017. – Vol. 317, № 23, P.2402-2416. Doi: 10.1001/jama.2017.7112.
26. DNA-repair defects and olaparib in metastatic prostate cancer / J. Mateo [et al.] // *N Engl J Med.* – 2015. –Vol. 373. – P. 1697–708. Doi: 10.1056/NEJMoa1506859.

Е.Д. Луцай, Л.С. Кирксова, М.И. Аникин,
Н.И. Муртазина, С.И. Найденова, А.В. Непрокина
**СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О РАЗВИТИИ
И СТРОЕНИИ НОСОВОЙ ПОЛОСТИ ЧЕЛОВЕКА**
*ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Оренбург*

В статье за последние двадцать лет проанализировано 197 источников отечественной и зарубежной литературы, из них отечественные составили 70,6%, зарубежные – 29,4%. Все публикации были разделены на четыре группы с пятилетним интервалом. Проанализированы публикации, касающиеся отдельных анатомических структур носа человека: стенок полости носа, носовых раковин, перегородки носа, сосудистой системы, слизистой оболочки полости носа, иннервации носовой полости, а также работы, посвященные околоносовым пазухам и методам их исследования, аномалиям развития носовой полости.

Анализ литературных данных позволяет констатировать наличие устойчивого интереса морфологов и оториноларингологов к изучению носовой полости и околоносовых пазух. Значительное количество публикаций посвящено изучению носовой полости человека с помощью методов прижизненной визуализации: в пренатальном периоде онтогенеза – ультразвуковое исследование, в постнатальном – лучевые методы исследования. В то же время количество работ, посвященных пренатальному онтогенезу и строению носовой полости, за последние двадцать лет составляет около 15%. Необходимо дальнейшее изучение макромикроскопической анатомии носовой полости плодов человека как с теоретической, так и практической стороны для развития фетальной хирургии носа и носовой полости.

Ключевые слова: полость носа, околоносовые пазухи, онтогенез, анатомия, методы исследования.

E.D. Lutsay, L.S. Kirksova, M.I. Anikin,
N.I. Murtazina, S.I. Naidenova, A.V. Neprokina
**MODERN CONCEPTS OF THE HUMAN NASAL CAVITY
DEVELOPMENT AND STRUCTURE**

The article analyzes 197 sources of domestic and foreign literature over the past twenty years, of which domestic made up 70.6%, foreign - 29.4%. All publications were divided into four groups with a five-year interval. The article analyzes publications concerning individual anatomical structures of the nose: the walls of the nasal cavity, nasal conchae, nasal septum, vascular system, nasal mucosa, innervation of the nasal cavity, as well as works on the paranasal sinuses and methods of their research, anomalies of the development of the nasal cavity.

The analysis of the literature data allows us to state the presence of a steady interest of morphologists and ORT specialists to the study of the nasal cavity and paranasal sinuses. A significant number of publications are devoted to the study of the human nasal cavity using methods of vital visualizations: in the prenatal period of ontogenesis – ultrasound imaging, in the postnatal period - radiation methods of research. At the same time, the number of works devoted to prenatal ontogenesis and the structure of the nasal cavity over the past twenty years is about 15%. The study revealed the need for of further study of the macro-microscopic anatomy of the nasal cavity of human fetuses both from the theoretical and practical points of view for the development of fetal surgery of the nose and nasal cavity.

Key words: nasal cavity, paranasal sinuses, ontogenesis, anatomy, research methods.

Вопросы морфологии и развития носа, носовой полости и околоносовых пазух являются предметом изучения фундаментальной медицины. Результаты этих исследований не только расширяют существующие представления о строении, развитии, физиологии носа, полости носа и околоносовых пазух, но и имеют важное прикладное значение для практической медицины, в частности оториноларингологии.

Строение полости носа и околоносовых пазух отражено в большом количестве публикаций отечественных (Иванов В.А., Коробков Д.А., Некрестова И.Н. [21], Пискунов С.З. [41], Пажинский Л.В., Гайворонский И.В., Гайворонский А.В. [37], Петров В.В. [38,39,40], Пискунов И.С., Бойко Н.В., Колесников В.Н. [32], Емельяненко Н.Р., Ковальчук О.Я., Низкоклов А.В. [36], Минова Е.Н., Хмелева А.В., Володеев А.В., Щербаков Д.А. Екимова А.Е. [18] и зарубежных исследователей [43], [48]. Большой интерес у исследова-

телей вызывают развитие и анатомические изменения носа, носовой полости и околоносовых пазух с момента рождения и последующего взросления человека [1,2,3,10,14,35].

С позиций онтогенеза логично разделить все существующие исследования на две основные группы. Первую группу составляют работы по изучению строения и развития носа, носовой полости и околоносовых синусов в постнатальном онтогенезе. Актуальность исследований в данном периоде заключается не только в уточнении фундаментальных знаний строения указанных структур, но и с развитием традиционной хирургии носа и околоносовых пазух (эндоскопической и микроскопической) как в детском, так и во взрослом возрасте [12,14,16,22,25]. Вторую группу исследований составляют работы, посвященные изучению строения и развития носа, околоносовых пазух и полости носа в пренатальном периоде [13,15,34,42]. Интерес данных работ

обусловлен рядом причин. Во-первых, развитие наружного носа, полости носа и околоносовых пазух представляет собой многоэтапный сложный процесс, начинающийся в раннем эмбриональном периоде и продолжающийся до подросткового возраста [21,23,44]. Изучение нормальной анатомии указанных структур и закономерностей их развития в пренатальном периоде позволит значительно дополнить имеющиеся знания о строении носа, его полости и синусов с учетом сведений о возрастном, половом, индивидуальном и антропометрическом различиях [6,20,27,32].

Во-вторых, морфологические исследования в пренатальном периоде затруднены ограниченным количеством исследуемого материала, а также ограниченностью применения прижизненных методов визуализации. На этапе пренатального онтогенеза в настоящее время возможно использование ультразвукового метода исследования, магнитно-резонансной томографии и фетальной эндоскопии полости носа [4,29,30,31].

Правильная оценка данных прижизненных исследований структур носовой полости и околоносовых пазух возможна при хорошем знании их фетальной анатомии [8,18,28,33].

В-третьих, изучение фетальной анатомии и анатомии развития носа и околоносовых пазух, с одной стороны, облегчает изучение строения носа и параназальных синусов, их выраженной анатомической изменчивости у взрослых, с другой позволяет разрабатывать анатомические основы оперирования у детей разного возраста, в том числе и в период внутриутробного развития [8,18,28].

Целью исследования явился обзор современных представлений о развитии и строении носовой полости человека. С этой целью было решено две задачи: оценка публикационной активности по данной проблематике за последние 20 лет и определение современного представления о фетальной анатомии носовой полости человека.

Проведен анализ 197 источников литературы, опубликованных с 2001 года по настоящее время. Были выделены две группы: отечественные и зарубежные публикации, а также произведена их разбивка на пятилетние периоды (2001-2005 гг., 2006-2010 гг., 2011-2015 гг., 2016-2020 гг.) для возможности предметного анализа состояния вопроса и определения существующих тенденций.

Как видно из рис. 1, в нашей стране с 2000 г. до 2011 г. наблюдался постепенный рост количества публикаций по данной тематике с последующим снижением в течение

последних 10 лет. За рубежом за последние 20 лет отмечается значительное снижение количества публикаций по изучаемой проблематике. Минимальное количество публикаций приходится на период с 2016 по 2020 гг. В России наибольшее количество публикаций наблюдалось за период с 2006 по 2010 гг.

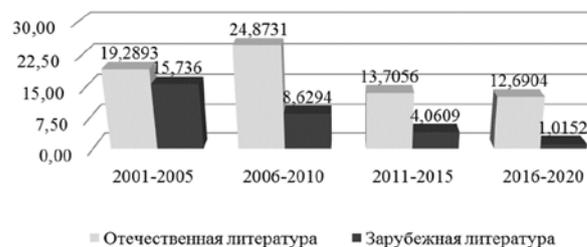


Рис. 1. Соотношение отечественных и зарубежных публикаций, посвященных развитию и строению носовой полости человека в процентах к общему количеству источников

Таким образом, можно отметить уменьшение публикаций за последние 10 лет, посвященных фундаментальным вопросам анатомии носа, полости носа и околоносовых пазух. В то же время определенный уровень публикационной активности свидетельствует о сохраняющемся интересе среди ученых к данной проблеме.



Рис. 2. Соотношение количества публикаций, посвященных развитию и строению носовой полости человека в пренатальном и постнатальном периодах в процентах к общему количеству источников

Наблюдается также тенденция к снижению количества публикаций по изучению анатомии полости носа как в постнатальном периоде онтогенеза, так и пренатальном периоде (рис. 2).

Наименьшее количество публикаций, посвященных пренатальному онтогенезу, отмечено в период 2016-2020 гг., а наибольшее – в период 2001-2005 гг. Обращает на себя внимание значительное преобладание работ, посвященных постнатальному периоду развития.

Исследования анатомии полости носа, отраженные в отечественной литературе, касаются в основном строения стенок полости носа, слизистой оболочки и аномалий развития носа (рис. 3).

В зарубежной литературе преобладают сведения по изучению аномалий развития носа (рис. 4).

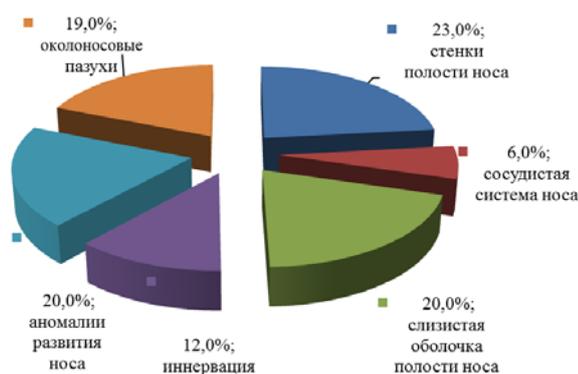


Рис. 3. Распределение отечественных публикаций по изучению отдельных структур плодной анатомии полости носа

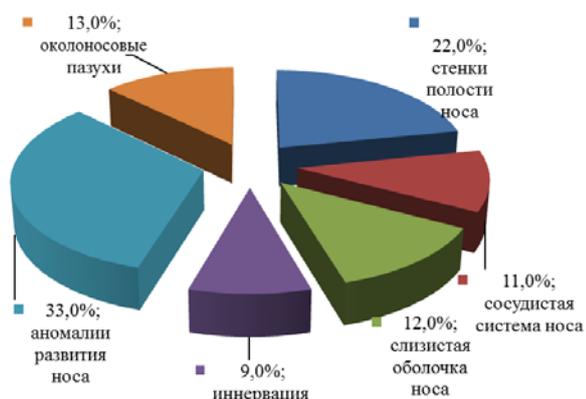


Рис. 4. Распределение публикаций по изучению отдельных структур плодной анатомии полости носа в зарубежной литературе

Ранние стадии развития носовой полости описаны рядом авторов [2,3,7,26,32]. Установлено, что начало развития полости носа начинается в конце 4-й – начале 5-й недели пренатального онтогенеза [12]. В течение 4-й недели развития на фронтальной стороне головы в эктодерме появляются две утолщенные пластинки, известные под названием носовых плакод [7,18]. Процак Т.В., Курикеру М.А., Прокишок В.В. свидетельствуют, что в образовании обонятельных ямок участвуют парные медиальные и латеральные носовые отростки, которые образуются из лобного валика [15]. LeeS.H., YangT.Y., HanG.S., KimY.H., JangT.Y. отмечают, что первые зародышевые назальные структуры можно идентифицировать у 4-недельного эмбриона размером 5 мм [45]. Авторы выделили на данном этапе развития три лицевых выступа у эмбриона, которые, по их мнению, в дальнейшем участвуют в формировании носа – фронтоназальный, верхнечелюстной, нижнечелюстной выступы.

По мнению ряда исследователей [1,3,5,7,41] плакodes в начале своего развития имеют выпуклую внешнюю поверхность, затем эти поверхности превращаются в вогнутые носовые бороздки в связи с их неравно-

мерным ростом. Бороздки эти хорошо развиты у эмбриона от 32 до 34 дней [50]. Известны два участка носовых возвышений: средние и боковые (носые отростки), которые вместе с носовыми ямками в процессе своего развития сближаются к средней линии. Средний носовой отросток с каждой стороны образует центральную часть верхней губы и перегородку носа, а боковые отростки становятся крыльями носа [15,18,34,36].

По данным Saba Y., Cakir B., Daniel R., Palhazi P. [46] во время внутриутробного развития нос представляет собой хрящевую капсулу, покрытую перихондрием. В процессе развития плода носовые кости накладываются на верхушку хрящевой капсулы, формируя наружный нос. Этим обстоятельством авторы объясняют тесную связь периоста носовых костей с перихондрием хрящевого скелета носа.

Костная часть перегородки носа формируется совместно с нёбом в конце 6-й недели внутриутробного развития, в дальнейшем они срастаются и делят носовую полость на правую и левую носовые камеры [12,14]. К концу 7-й недели образуется хрящевая часть перегородки носа [36].

В течение 7-й недели эмбрионального развития ткань, отделяющая носовые ямки от ротовой полости, представлена носоротовой перепонкой. Разрыв мембраны у 15-миллиметрового эмбриона происходит между 42 и 44 днями. Носовые ямки открываются свободно в первичную ротовую полость через новообразованное отверстие или в примитивную хоану. В некоторых случаях мембрана может сохраняться, что является причиной врожденной атрезии хоан [21,41].

Носослезный проток соединяет глаз с внутренней носовой полостью ниже места прикрепления нижней носовой раковины. По мере развития носослезный канал принимает более наклонное, а не горизонтальное направление [42]. На 20-й неделе вокруг носослезного канала формируется костная трубка, которая отделяет первичный канал верхнечелюстной пазухи от носослезного канала [18]. Формирование слезных путей завершается к концу 8-го месяца внутриутробного развития [9,43].

В настоящее время рядом авторов описаны пути формирования носовых раковин [13,32]. Известно, что носовые раковины представлены выростами общей хрящевой закладки боковой стенки носовой полости. У зародыша имеются 6 носовых раковин: нижняя носовая и пять решетчатых [18]. Нижняя носовая раковина развивается первой в конце шестой, начале седьмой недели развития и является самой

большой из всех зародышевых раковин [13]. По данным Пэттен Б.М. (1959 г.) над нижней раковиной располагаются пять этмотурбиналий – выросты решетчатой кости. Самые верхние этмотурбиналии подвергаются регрессии. Первая этмотурбиналь образует среднюю раковину, а вторая и третья сливаются и образуют верхнюю раковину. Зачатки средней и верхней носовых раковин развиваются в конце седьмой недели внутриутробного развития, а в конце восьмой недели все три носовые раковины четко выражены [32]. Между носовыми раковинами размещаются носовые ходы, из которых верхний и средний выражены лучше, а нижний почти не выражен, так как нижняя носовая раковина на всем протяжении прилегает ко дну носовой полости [32].

На четвертом в начале 5-го месяца внутриутробного развития появляются околоносовые пазухи, за исключением клиновидной пазухи, которая образуется лишь после рождения ребенка. Они образуются в результате вставания слизистой оболочки среднего носового хода в губчатую костную ткань [3,4]. Филогенетически околоносовые пазухи являются производными решетчатого лабиринта [10]. На 10-й неделе эмбриональной жизни в результате выпячивания боковой стенки решетчатой области носовой капсулы в пределах воронки и кзади от развивающегося крючковидного отростка начинает формироваться верхнечелюстная пазуха [15,19]. Развитие решетчатой пазухи наблюдается на 4-м месяце беременности, она имеет мультицентрическое происхождение. Передние решетчатые клетки появляются в виде эвагинаций в боковой носовой стенке в области среднего прохода, несколько позже они эвагинируют в задние клетки в слизистую оболочку носа в верхнем носовом проходе [10,11]. Лобная пазуха начинает развиваться на 4-м месяце беременности, после развития лобной впадины. Она образуется путем прямого расширения всей лобной впадины в лобную кость или путем расширения передних решетчатых клеток в пределах лобной впадины [20]. Развитие клиновидной пазухи представляет особый интерес, поскольку это единственная пазуха, которая не возникает в виде выпячивания из боковой носовой стенки и не имеет первичной пневматизации. Ее развитие приходится к концу 3-го и началу 4-го месяца жизни [17].

Слизистая оболочка носовой капсулы вначале развития представлена простым ку-

бическим эпителием [3]. Известно, что для слизистой оболочки полости носа на ранних этапах постнатального развития характерна зональность распределения секреторных отделов желез. Так, в железах носовых раковин в раннем постнатальном периоде преобладает слизистый тип, а в подростковом и юношеских периодах – серозные железы [3].

Сосудистое русло слизистой оболочки полости носа в ранние возрастные периоды постнатального онтогенеза сходно со структурной организацией сосудистой системы во взрослом периоде онтогенеза [47]. Сосуды располагаются в 3 уровня: подэпителиальная сеть (капилляры), в железистом слое (сосуды среднего калибра), магистральные сосуды перихондрального и периостального слоев [2,3,24].

Таким образом, образование полости носа, именно как полостное образование, отчетливо видно ко второму месяцу внутриутробного развития. Достаточно подробно описано строение и отдельные анатомические элементы стенок полости носа человека на этапе пренатального онтогенеза. В то же время отсутствуют морфометрические данные о носовой полости на разных сроках пренатального периода и их соотношение с данными ультразвукового исследования. Расширенные знания позволят разрабатывать теоретические предпосылки к эндоскопической фетальной хирургии носа и околоносовых пазух.

Выводы

Анализ литературы вызывает интерес морфологов к изучению носовой полости и околоносовых пазух.

Публикаций по пренатальному онтогенезу – незначительное количество – за последние 20 лет составляет 15,2% от общего числа публикаций, что делает актуальным исследование по комплексной макроскопической и микроскопической анатомии в связи с увеличением аномалий и пороков развития.

Достаточно подробно описано строение и отдельные анатомические элементы стенок полости носа человека на этапе пренатального онтогенеза. В то же время отсутствуют морфометрические данные о носовой полости на разных сроках пренатального периода и их соотношении с данными ультразвукового исследования. Расширение этих знаний позволит разрабатывать теоретические предпосылки к эндоскопической фетальной хирургии носа и околоносовых пазух.

Сведения об авторах статьи:

Луцай Елена Дмитриевна – д.м.н., профессор кафедры анатомии ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России. Адрес: г. Оренбург, ул. Советская, 6. E-mail: elut@list.ru.

- Кирксова Лидия Сергеевна** – врач оториноларинголог ГАУЗ «Оренбургская республиканская больница». Адрес: г. Оренбург, ул. Нежинское шоссе, 4. E-mail: ikirksova@bk.ru.
- Аникин Максим Игоревич** – к.м.н., доцент, завкафедрой оториноларингологии ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России. Адрес: г. Оренбург, ул. Советская, 6. E-mail: m.anikin@mail.ru.
- Муртазина Нурия Ильясовна** – ассистент кафедры оториноларингологии ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России. Адрес: г. Оренбург, ул. Советская, 6. E-mail: N.I.Murtazina@mail.ru.
- Найденова Светлана Игоревна** – ассистент кафедры анатомии ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России. Адрес: г. Оренбург, ул. Советская, 6. E-mail: svetaogma@gambler.ru.
- Непрокина Анастасия Владимировна** – ассистент кафедры анатомии ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России. Адрес: г. Оренбург, ул. Советская, 6. E-mail: neprokina@mail.ru.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аведисян, В.Э. К вопросу о значении полости носа в системе органов дыхания / В.Э. Аведисян // Современные наукоёмкие технологии. – 2007. – №3. – С. 53-54.
2. Аведисян, В.Э. К вопросу клинической анатомии сосудистого русла полости носа / В.Э. Аведисян // Современные наукоёмкие технологии. – 2007. – №5. – С. 58-60.
3. Алексеева, В.В. Значение анатомической изменчивости верхнечелюстной пазухи и компонентов остиомеатального комплекса для проведения оперативного лечения / В.В. Алексеева, А.В. Лупыр, Н.А. Юревич, Р.С. Назарян, В.В. Гаргин // Новости хирургии. – 2019. – №2. – С. 168-176.
4. Амхадова, М.А. Анатомо-топографические предпосылки к развитию верхнечелюстных синуситов / М.А. Амхадова, А.М. Сипкин, Т.Ф. Гергиева, И.С. Амхадов, Е.А. Ремизова // Медицинский алфавит. – 2017. – №11 (308). – С. 5-8.
5. Анютин, Р.Г. Нормативные значения параметров микроциркуляции крови в слизистой оболочке полости носа и ротоглотки по данным лазерной доплеровской флоуметрии / Р.Г. Анютин, С.В. Ивкина, М.А. Апраксин // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2008. – №3 (27). – С. 23-27.
6. Анютин, Р.Г. Определение нормативных значений параметров микроциркуляции крови слизистой оболочки полости носа / Р.Г. Анютин, С.В. Ивкина // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2007. – №1 (21). – С. 19-20.
7. Аппельганс, Т.В. Цитологическое исследование слизистой оболочки носовой полости при риносинуситах / Т.В. Аппельганс, Н.С. Савинкина, В.А. Махов, А.Ю. Ворожищева, Г.И. Орлова, А.Д. Бурмистрова, В.В. Чугайнова // Клиническая лабораторная диагностика. – 2008. – №9. – С. 76.
8. Аржанцев, А.П. Рентгенологические проявления врожденных деформаций лицевого отдела черепа / А.П. Аржанцев // Российский электронный журнал лучевой диагностики. – 2017. – №1. – С. 8-19.
9. Блинов, А.Ю. Пренатальная ультразвуковая диагностика редких пороков лицевых структур / А.Ю. Блинов, Д.А. Дайнеко // Пренатальная диагностика. – 2003. – №4. – С. 314-316.
10. Богородицкая, А.В. Состояние полости носа и околоносовых пазух у детей с врожденной расщелиной верхней губы и неба / А.В. Богородицкая, М.Е. Сарафанова, Е.Ю. Радиг, А.Г. Притыко // Вестник оториноларингологии. – 2015. – №6. – С. 19-21.
11. Богородицкая, А.В. Состояние полости носа и околоносовых пазух у детей с врожденной расщелиной верхней губы и неба / А.В. Богородицкая, М.Е. Сарафанова, Е.Ю. Радиг, А.Г. Притыко // Вестник оториноларингологии. – 2015. – №6. – С. 19-21.
12. Гарашенко, Т.И. Диагностическая и лечебная эндоскопия верхних дыхательных путей у детей / Т.И. Гарашенко // Актуальные вопросы отоларингологии детского возраста и фармакотерапии болезней ЛОР-органов. – 2001. – №10. – С. 338-348.
13. Кузник, Н.Б. Развитие носовых раковин в предплодовом периоде онтогенеза человека / Н.Б. Кузник, О.М. Бойчук, Т.В. Процак, А.В. Бамбуляк // Украинский морфологический альманах. – 2012. – Т.10, №4. – С. 56-58.
14. Гелашвили, П.А. Прижизненные параметры решётчатой кости как характеристика клинической анатомии полости носа / П.А. Гелашвили, А.А. Супильников, Э.Ш. Исламова, С.Н. Юхимец // Оренбургский медицинский вестник. – 2016. – №3-1 (15). – С. 20-23.
15. Процак, Т.В. Особенности развития верхнечелюстных пазух у плодов человека / Т.В. Процак, М.А. Курикеру, В.В. Прокипук // Морфология. – 2010. – Т.137, №4. – С. 158.
16. Глаголев, Н.А. Роль компьютерной томографии в диагностике заболеваний полости носа и околоносовых пазух у детей / Н.А. Глаголев, О.В. Кустова, А.В. Аникин, Л.Е. Воробьева // Вопросы современной педиатрии. – 2006. – №1. – С. 143.
17. Мареев, Г.О. Анатомические особенности клиновидной пазухи / Г.О. Мареев, М.Э. Гейвондян // Бюллетень медицинских интернет-конференций. – 2016. – Т. 6, №6. – С. 1143-1145.
18. Минова, Е.Н. Эмбриогенез латеральной стенки носа и слезоотводящих путей с 4 по 20 неделю / Е.Н. Минова, А.В. Хмелева, А.В. Володеев, Д.А. Щербаков, А.Е. Екимова // Университетская медицина Урала. – 2016. – Т. 2, №4(7). – С. 15-18.
19. Дробышев, А.Ю. Функциональные и анатомические показатели при врожденных и приобретенных деформациях носа / А.Ю. Дробышев, Е.Н. Красавцева, А.В. Глушко // Стоматология для всех. – 2014. – №2. – С. 36-39.
20. Раскина, Е.А. Клинические аспекты вариантной анатомии лобной пазухи / Е.А. Раскина, В.Н. Ильичева, Д.А. Соколов // Молодежный инновационный вестник. – 2015. – Т. 4, №1. – С. 196-198.
21. Иванов В.А. Анатомия, физиология и патология носа: учебное пособие / В.А. Иванов, Д.А. Коробков, И.Н. Некрестова. – Курск, Изд-во: Курский государственный университет (Курск), 2016. – С. 25.
22. Калимуллина, А.Р. Показатели мукозального иммунитета полости носа у детей первого года жизни, родившихся недоношенными / А.Р. Калимуллина, В.Р. Амирова, Л.Ф. Азнабаева, В.В. Викторов // Медицинский вестник Башкортостана. – 2017. – №5 (71). – С. 39-42.
23. Козырева, Д.В. Патогенетическое значение гиперпневматизации средней раковины при синуситах / Д.В. Козырева, И.А. Ким, Е.В. Носуля // Российская ринология. – 2012. – №2. – С. 10-11.
24. Козырева, Д.В. Прогностическое значение морфометрических размеров concha bullosa и среднего носового хода на развитие хронического риносинусита / Д.В. Козырева, С.В. Рыбалкин // Российская оториноларингология. – 2015. – №5 (78). – С. 44-48.
25. Котов, Р.В. Варианты патологических изменений полости носа и носоглотки у недоношенных детей в первом полугодии жизни по данным современной эндоскопии / Р.В. Котов, И.В. Рахманова, В.Н. Шеламова, А.Г. Матроскин, С.Л. Морозов, О.И. Милева // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2018. – №6. – С. 51-54.
26. Красавцева, Е.Г. Функционально-анатомическая классификация врожденных и приобретенных деформаций носа / Е.Г. Красавцева, Л.Л. Павлюк-Павлюченко, А.Ю. Дробышев // Хирург. – 2014. – №6. – С. 55-63.
27. Крюков, А.И. Состояние остиомеатального комплекса при ретенционных кистах гайморовой пазухи / А.И. Крюков, О.В. Зайратьянц, Г.Ю. Царапкин, С.Г. Арзамазов, Е.В. Горюва, К.М. Федоткина, Е.Г. Лапенко // Российская ринология. – 2015. – №4. – С. 3-7.
28. Крюков, А.И. Анатомические и гистологические особенности состояния структур остиомеатального комплекса у больных с кистозным поражением верхнечелюстной пазухи / А.И. Крюков, Г.Ю. Царапкин, О.В. Зайратьянц, А.С. Товмасын, С.Г. Арзамазов, Е.В. Горюва, К.М. Федоткина // Российская оториноларингология. – 2016. – №2 (81). – С. 60-65.
29. Крюков, А.И. Компьютерное моделирование анатомо-функциональной недостаточности крючковидного отростка / А.И. Крюков, Д.А. Щербаков, В.Н. Красножён // Российская оториноларингология. – 2017. – №2 (87). – С. 60-63.
30. Кучмин, В.Н. Хирургические особенности лобной пазухи в системе черепа / В.Н. Кучмин // Бюллетень медицинских интернет-конференций. – 2014. – №5. – С. 668.

31. Лежнев, Д.А. Анатомо-топографические варианты носовых костей и грушевидных отверстий по данным многосрезовой компьютерной томографии в норме и при эстетических деформациях / Д.А. Лежнев, Д.В. Давыдов, М.О. Дутова, В.В. Петровская // Вестник рентгенологии и радиологии. – 2018. – №5. – С. 237-243.
32. Пискунов, И.С. Особенности анатомического строения нижних носовых раковин / И.С. Пискунов, Н.В. Бойко, В.Н. Колесников // Российская ринология. – 2017. – Т. 25, №3. – С. 10-15.
33. Маркова, Е.Ю. Современные аспекты зондирования носослезного протока при его врожденном стенозе / Е.Ю. Маркова, М.Е. Вальянская // Российская детская офтальмология. – 2017. – №2. – С. 20-26.
34. Медведев, М.В. Новые эхографические номограммы длины носовых костей плода в ранние сроки беременности / М.В. Медведев, Н.А. Алтынник // Вестник Медицинского стоматологического института. – 2012. – №3 (21). – С. 25-28.
35. Медведев М.В. Нормальная ультразвуковая анатомия плода / М.В. Медведев, Н.А. Алтынник. – М.: Реал Тайм, 2008. – С. 42-67.
36. Емельяненко, Н.Р. Становление носовой перегородки во внутриутробном периоде развития человека / Н.Р.Емельяненко, О.Я.Ковальчук, А.В.Низкокклон //Морфология. – 2010. – Т.137, №4. – С.73.
37. Пажинский, Л.В. Вариантная анатомия полости носа у больных хроническим риносинуситом / Л.В. Пажинский, И.В. Гайворонский, А.В. Гайворонский // Электронный научный журнал. – 2016. – №1 (4). – С. 68-78.
38. Петров, В.В. Ростовая динамика, адаптивность и энтропия морфофункциональных параметров полости носа человека / В.В. Петров // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – №5. – С. 2.
39. Петров, В.В. Комплексная характеристика возрастной динамики и адаптивности функций полости носа человека с позиции системного подхода / В.В. Петров // Современные проблемы науки и образования. – 2017. – №5. – С. 50-57.
40. Петров, В.В. Современные подходы к изучению функциональных особенностей полости носа человека / В.В. Петров // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – №3. – С. 10.
41. Пискунов, С.З. Некоторые вопросы истории, анатомии, физиологии и патологии носа и околоносовых пазух / С.З. Пискунов // Российская ринология. – 2007. – №3. – С. 8-11.
42. Щербаков, Д.А. Вариантная анатомия носослезного канала по отношению к структурам полости носа / Д.А. Щербаков, Е.М. Забурева, А.Е. Екимова // Университетская медицина Урала. – 2016. – №3 (6). – С. 47-49.
43. Neskey D.Nasal, Septal, and Turbinate Anatomy and Embryology / D. Neskey, J.A. Eloy, R.R. Casiano //Otolaryngologic clinics of North America. – 2009.– № 42. – P. 193-205.
44. Ingels, K. Measuring nasal tip and lobule width; effect of transdomal and lateral crura suturing / K. Ingels, K.S. Orhan // Rhinology. – 2007. – Vol. 45, № 1. – P. 79-82.
45. Lee, S.H. Analysis of the nasal bone and nasal pyramid bythree-dimensional computed tomography / Lee S.H., Yang T.Y., Han G.S., Kim Y.H., Jang T.Y. // Eur. Arch. Otorhinolaryngol. – 2008. – 265 p.
46. Saba, Y. Preservation Rhinoplasty / Saba Y., Cakir B., Daniel R., Palhazi P., 2018. – 447 p.
47. Salzano, F.A. Radiofrequency, high-frequency, and electrocautery treatments vs partial inferior turbinotomy: microscopic and macroscopic effectson nasal mucosa / F.A. Salzano, R. Mora, M.Dellepiane, I. Zannis, G. Salzano, E. Moran, A. Salami // Arch Otolaryngol Head Neck Surg. – 2009. – № 135(8). – P. 752-758.
48. Som, P.M. Illustrated review of the embryology and development of the facial region, part 2: Late development of the fetal face and changes in the face from the newborn to adulthood / P.M.Som, T.P.Naidich // American Journal of Neuroradiology. – 2014. – Vol. 35, №1. – P. 10-18.
49. Trop, I. Normal fetal anatomy as visualized with fast magnetic resonance imaging / I. Trop, D. Levine // Topics in Magnetic Resonance Imaging. – 2005. – Vol.12, №1. – P. 3-17.
50. Wozniak, J. Mathematical assessment of foetal facial skeleton development / J.Wozniak, A.Kedzia, K.Dudek // Archives of Perinatal Medicine. – 2010. – Vol. 16, №4. – P. 211-217.

REFERENCES

1. Avedisyan V.E. K voprosu o znachenie polosti nosa v sisteme organov dykhaniya. Sovremennye naukoemkie tekhnologii. 2007; (3): 53-54. (in Russ).
2. Avedisyan V.E. K voprosu klinicheskoi anatomii sosudistogo rusla polosti nosa. Sovremennye naukoemkie tekhnologii. 2007; (5): 58-60. (in Russ).
3. Alekseeva V.V. Znachenie anatomicheskoi izmenchivosti verkhnechelyustnoi pazukhi i komponentov ostiomeatal'nogo kompleksa dlya provedeniya operativnogo lecheniya. Novosti khirurgii. 2019; (2): 168-176. (in Russ).
4. Amkhadova M.A., Sipkin A.M., Gergieva T.F., Amkhadov I.S. [et al.] Anatomo-topograficheskie predposylki k razvitiyu verkhnechelyustnykh sinusitov. Meditsinskii alfavit. 2017; 11 (308): 5-8. (in Russ).
5. Anyutin R.G., Ivkina S.V., Apraksin M.A. Normativnye znacheniya parametrov mikrotsirkulyatsii krovi v slizistoi obolochke polosti nosa i rotoglotki po dannym lazernoi dopplerovskoi floumetrii. Regionarnoe krovoobrashchenie i mikrotsirkulyatsiya. 2008; 3 (27): 23-27. (in Russ).
6. Anyutin R.G., Ivkina S.V. Opredelenie normativnykh znachenii parametrov mikrotsirkulyatsii krovi slizistoi obolochki polosti nosa. Regionarnoe krovoobrashchenie i mikrotsirkulyatsiya. 2007; 1 (21): 19-20. (in Russ).
7. Appel'gans T.V., Savinkina N.S., Makhov V.A., Vorozhishcheva A.Yu. [et al.] Tsitologicheskoe issledovanie slizistoi obolochki nosovoi polosti pri rinosinusitakh. Klinicheskaya laboratornaya diagnostika. 2008; (9): 76. (in Russ).
8. Arzhantsev A.P. Rentgenologicheskie proyavleniya vrozhdennykh deformatsii litsevoogo otdela cherepa. Rossiiskii elektronnyi zhurnal luchevoi diagnostiki. 2017; (1): 8-19. (in Russ).
9. Blinov A.Yu., Dainek D.A. Prenatal'naya ul'trazvukovaya diagnostika redkikh porokov litsevykh struktur. Prenatal'naya diagnostika. 2003; (4): 314-316. (in Russ).
10. Bogoroditskaya A.V., Sarafanova M.E., Radtsig E.Yu., Prityko A.G. Sostoyanie polosti nosa i okolonosovykh pazukh u detei s vrozhdennoi rasschelinoi verkhnei guby i neba. Vestnik otorinolaringologii. 2015; (6):19-21. (in Russ).
11. Bogoroditskaya A.V., Sarafanova M.E., Radtsig E.Yu., Prityko A.G. Sostoyanie polosti nosa i okolonosovykh pazukh u detei s vrozhdennoi rasschelinoi verkhnei guby i neba. Vestnik otorinolaringologii. 2015; (6): 19-21. (in Russ).
12. Garashchenko, T.I. Diagnosticheskaya i lechebnaya endoskopiya verkhnykh dykhatel'nykh putei u detei. Aktual'nye voprosy otolaringologii detskogo vozrasta i farmakoterapii boleznei LOR-organov. 2001; (10): 338-348. (in Russ).
13. Kuznyak N.B., Boichuk O.M., Protsak T.V., Bambulyak A.V. Razvitie nosovykh rakovin v predplodovom periode ontogeneza cheloveka. Ukrainskii morfologicheskii al'manakh. 2012; 10(4): 56-58. (in Russ).
14. Gelashvili P.A., Supil'nikov A.A., Islamova E.Sh., Yukhimets S.N. Prizhiznennye parametry reshetchatoi kosti kak kharakteristika klinicheskoi anatomii polosti nosa. Orenburgskii meditsinskii vestnik. Orenburg. 2016; 3-1 (15):20-23. (in Russ).
15. Protsak T.V., Kurikeru M.A., Prokipyuk V.V. Osobennosti razvitiya verkhnechelyustnykh pazukh u plodov cheloveka. Morfologiya. 2010; 137(4): 158. (in Russ).
16. Glagolev N.A., Kustova O.V., Anikin A.V., Vorob'eva L.E. Rol' komp'yuterno tomografii v diagnostike zabolevani polosti nosa i okolonosovykh pazukh u detei. Voprosy sovremennoi pediatrii. 2006; (1): 143. (in Russ).
17. Mareev G.O., Geivondyan M.E. Anatomicheskie osobennosti klinovidnoi pazukhi. Byulleten' meditsinskikh internet-konferentsii. 2016; 6(6):1143-1145. (in Russ).

18. Minova E.N., Khmeleva A.V., Volodeev A.V., Shcherbakov D.A. [et al.] Embriogenez lateral'noi stenki nosa i slezootvodyashchikh putei s 4 po 20 nedelyu. Universitetskaya meditsina Urala. 2016; 2;4(7): 15-18. (in Russ).
19. Drobyshev A.Yu., Krasavtseva E.N., Glushko A.V. Funktsional'nye i anatomicheskie pokazateli pri vrozhdennykh i priobretennykh deformatsiyakh nosa. Stomatologiya dlya vsekh. 2014; (2): 36-39. (in Russ).
20. Raskina E.A., Il'icheva V.N., Sokolov D.A. Klinicheskie aspekty variantnoi anatomii lobnoi pazukhi. Molodezhnyi innovatsionnyi vestnik. 2015; 4. (1):196-198. (in Russ).
21. Ivanov V.A., Korobkov D.A., Nekrestova I.N. Anatomiya, fiziologiya i patologiya nosa : uchebnoe posobie. Kursk. 2016: 25. (in Russ).
22. Kalimullina A.R., Amirova V.R., Aznabaeva L.F., Viktorov V.V. Pokazateli mukozal'nogo immuniteta polosti nosa u detei pervogo goda zhizni, rodivshikhsya nedonoshennymi. Meditsinskii vestnik Bashkortostana. Ufa. 2017;5 (71): 39-42. (in Russ).
23. Kozyreva D.V., Kim I.A., Nosulya E.V. Patogeneticheskoe znachenie giperpnevmatizatsii srednei rakoviny pri sinusitakh. Rossiiskaya rinologiya. Moskva. 2012; (2): 10-11. (in Russ).
24. Kozyreva D.V., Rybalkin S.V. Prognosticheskoe znachenie morfometricheskikh razmerov concha bullosa i srednego nosovogo khoda na razvitie khronicheskogo rinosinusita. Rossiiskaya otorinolaringologiya. 2015; 5 (78): 44-48. (in Russ).
25. Kotov R.V., Rakhmanova I.V., Shelamova V.N., Matroskin A.G. Varianty patologicheskikh izmenenii polosti nosa i nosoglotki u nedonoshennykh detei v pervom polugodii zhizni po dannym sovremennoi endoskopii. Rossiiskii vestnik perinatologii i pediatrii. 2018; (6): 51-54. (in Russ).
26. Krasavtseva E.G., Pavlyuk-Pavlyuchenko L.L., Drobyshev A.Yu. Funktsional'no-anatomicheskaya klassifikatsiya vrozhdennykh i priobretennykh deformatsii nosa. Khirurg. 2014; (6): 55-63. (in Russ).
27. Kryukov A.I., Zairat'yants O.V., Tsarapkin G.Yu., Arzamazov S.G. [et al.] Sostoyanie ostiomeatal'nogo kompleksa pri retentsionnykh kistakh gaimorovoi pazukhi. Rossiiskaya rinologiya. 2015; (4): 3-7. (in Russ).
28. Kryukov A.I., Tsarapkin G.Yu., Zairat'yants O.V., Tovmasyan A.S. [et al.] Anatomicheskie i gistologicheskie osobennosti sostoyaniya struktur ostiomeatal'nogo kompleksa u bol'nykh s kistozyym porazheniem verkhnechelyustnoi pazukhi. Rossiiskaya otorinolaringologiya. 2016; 2(81): 60-65. (in Russ).
29. Kryukov A.I., Shcherbakov D.A., Krasnozhen V.N. Komp'yuternoe modelirovanie anatomo-funktsional'noi nedostatochnosti kryuchkovidnogo otrootka. Rossiiskaya otorinolaringologiya. 2017; 2 (87): 60-63. (in Russ).
30. Kuchmin V.N. Khirurgicheskie osobennosti lobnoi pazukhi v sisteme cherepa. Byulleten' meditsinskikh internet-konferentsii. 2014; (5):668. (in Russ).
31. Lezhnev D.A., Davydov D.V., Dutova M.O., Petrovskaya V.V. Anatomo-topograficheskie varianty nosovykh kostei i grushevidnykh otverstii po dannym mnogosrezovoi komp'yuternoi tomografii v norme i pri esteticheskikh deformatsiyakh. Vestnik rentgenologii i radiologii. 2018; (5): 237-243. (in Russ).
32. Piskunov I.S., Boiko N.V., Kolesnikov V.N. Osobennosti anatomicheskogo stroeniya nizhnikh nosovykh rakovin. Rossiiskaya rinologiya. 2017; 25(3): 10-15. (in Russ).
33. Markova E.Yu., Valyavskaya M.E. Sovremennye aspekty zondirovaniya nososlezynogo protoka pri ego vrozhdennom stenozе. Rossiiskaya detskaya oftalmologiya. 2017; (2): 20-26. (in Russ).
34. Medvedev M.V., Al'tynnik N.A. Novye ekhograficheskie nomogrammy dliny nosovykh kostei ploda v rannie sroki beremennosti. Vestnik Meditsinskogo stomatologicheskogo instituta. 2012; 3(21):25-28. (in Russ).
35. Medvedev M.V., Al'tynnik N.A. Normal'naya ul'trazvukovaya anatomiya ploda. M.: Real Taim. 2008: 42-67. (in Russ).
36. Emel'yanenko N.R., Koval'chuk O.Ya., Nizkoklon A.V. Stanovlenie nosovoi peregorodki vo vnutriutrobnom periode razvitiya cheloveka. Morfologiya. 2010; 137(4): 73. (in Russ).
37. Pazhinskii L.V., Gaivoronskii I.V., Gaivoronskii A.V. Variantnaya anatomiya polosti nosa u bol'nykh khronicheskim rinosinusitom. Elektronnyi nauchnyi zhurnal. 2016; 1(4): 68-78. (in Russ).
38. Petrov V.V. Rostovaya dinamika, adaptivnost' i entropiya morfofunktsional'nykh parametrov polosti nosa cheloveka. Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya. 2016; (5): 2. (in Russ).
39. Petrov V.V. Kompleksnaya kharakteristika vozrastnoi dinamiki i adaptivnosti funktsii polosti nosa cheloveka s pozitsii sistemnogo podkhoda. Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya. 2017; (5): 50-57. (in Russ).
40. Petrov V.V. Sovremennye podkhody k izucheniyu funktsional'nykh osobennostei polosti nosa cheloveka. Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya. 2016; (3): 10. (in Russ).
41. Piskunov S.Z. Nekotorye voprosy istorii, anatomii, fiziologii i patologii nosa i okolonosovykh pazukh. Rossiiskaya rinologiya. 2007; (3): 8-11. (in Russ).
42. Shcherbakov D.A., Zabureva E.M., Ekimova A.E. Variantnaya anatomiya nososlezynogo kanala po otnosheniyu k strukturam polosti nosa. Universitetskaya meditsina Urala. 2016; 3(6): 47-49. (in Russ).
43. Neskey D., Eloy J.A., Casiano R.R. Nasal, Septal, and Turbinate Anatomy and Embryology. Otolaryngologic clinics of North America. 2009; (42): 193-205.
44. Ingels K., Orhan K.S. Measuring nasal tip and lobule width; effect of transdomal and lateral crura suturing. Rhinology. 2007; 45(1): 79-82.
45. Lee S.H., Yang T.Y., Han G.S., Kim Y.H. [et al.] Analysis of the nasal bone and nasal pyramid bythree-dimensional computed tomography. Eur. Arch. Otorhinolaryngol. 2008: 265 p.
46. Saba Y., Cakir B., Daniel R., Palhazi P. Preservation Rhinoplasty. 2018: 447 p.
47. Salzano F.A., Mora R., Dellepiane M., Zannis I. Radiofrequency, high-frequency, and electrocautery treatments vs partial inferior-turbinotomy: microscopic and macroscopic effectson nasal mucosa. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2009; 135(8): 752-758.
48. Som P.M., Naidich T.P. Illustrated review of the embryology and development of the facial region, part 2: Late development of the fetal face and changes in the face from the newborn to adulthood. American Journal of Neuroradiology. 2014; 35(1): 10-18.
49. Trop I., Levine D. Normal fetal anatomy as visualized with fast magnetic resonance imaging. Topics in Magnetic Resonance Imaging. 2005; 12(1): 3-17.
50. Wozniak J., Kedzia A., Dudek K. Mathematical assessment of feotal facial skeleton development. Archives of Perinatal Medicine. 2010; 16(4): 211-217.

ТРЕБОВАНИЯ К РУКОПИСЯМ, НАПРАВЛЯЕМЫМ В ЖУРНАЛ «МЕДИЦИНСКИЙ ВЕСТНИК БАШКОРТОСТАНА»

«Медицинский вестник Башкортостана» – регулярное рецензируемое научно-практическое медицинское издание, в котором публикуются оригинальные исследования, описания клинических случаев, научные обзоры, лекции, дискуссии, нормативные документы. Тематика всех указанных разделов отражает медицинскую специфику.

Редакция будет руководствоваться положениями «Единых требований к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы», так называемым Ванкуверским стилем. В связи с этим к печати будут приниматься статьи, оформленные в соответствии только с этими требованиями.

В редакцию должен быть направлен пакет следующих документов:

- 1. Официальное направление от учреждения**
- 2. Статья (три экземпляра)**
- 3. Резюме и ключевые слова**
- 4. Сведения об авторах**
- 5. Иллюстрации (при их наличии в статье)**
- 6. CD-R(W) с информацией, указанной в пунктах 2-5**

Требования к оформлению документов

1. Статья должна сопровождаться направлением на имя главного редактора журнала на бланке учреждения, в котором выполнена работа.

2. Оформление статьи.

- На первой странице одного экземпляра статьи в верхнем левом углу должна быть виза руководителя подразделения («в печать»), на последней странице основного текста должны стоять подписи всех авторов. Подписи авторов под статьей означают согласие на публикацию на условиях редакции, гарантию авторами прав на оригинальность информации, соблюдение общепринятых правовых норм в исследовательском процессе и согласие на передачу всех прав на издание и переводы статьи редакции журнала «Медицинский вестник Башкортостана».

- Объем оригинальной статьи не должен превышать 8 страниц машинописи. Статья, набранная в текстовом редакторе Word, шрифт Times New Roman, 14, междустрочный интервал 1,5 пт (в таблицах междустрочный интервал 1 пт), форматирование по ширине, без переносов и нумерации страниц, должна быть напечатана на одной стороне листа бумаги размером А4, левое поле 30 мм, остальные поля – 20 мм.

- Рукопись оригинальной статьи должна включать: 1) УДК; 2) инициалы и фамилию автора(ов); 3) название статьи (заглавными буквами); 4) наименование учреждения, где выполнена работа, город; 5) резюме (рус./англ.); 6) ключевые слова (рус./англ.); 7) введение; 8) материал и методы; 9) результаты и обсуждение (возможно разделение на «Результаты» и «Обсуждение»); 10) заключение (выводы); 11) список литературы. Пункты 2-5 помещаются через пробел между ними.

- Другие типы статей, такие как описание клинических наблюдений, обзоры и лекции, могут оформляться иначе.

- Статья должна быть тщательно отредактирована и выверена авторами. Исправления и пометки от руки не допускаются. Должна использоваться международная система единиц СИ.

- Сокращения слов не допускаются, кроме общепринятых. Аббревиатуры включаются в текст лишь после их первого упоминания с полной расшифровкой: например – ишемическая болезнь сердца (ИБС). В аббревиатурах использовать заглавные буквы.

- Специальные термины приводятся в русской транскрипции. Химические формулы и дозы визируются автором на полях. Математические формулы желательно готовить в специализированных математических компьютерных программах или редакторах формул типа «Equation».

- **Список литературы следует размещать в конце текста рукописи. Рекомендуется использовать не более 15 литературных источников за последние 10 лет. Ссылку на литературный источник в тексте приводят в виде номера в квадратных скобках (например**

[3]). Обязательным является оформление списка References, последовательность в котором должна совпадать с русскоязычным списком.

3. Оформление резюме осуществляется на русском и английском языках, каждое – на отдельной странице (объем от 130 до 150 слов). Текст резюме на английском языке должен быть аутентичен русскому тексту. В начале страницы следует поместить название статьи, инициалы и фамилии авторов. Резюме должно быть достаточно информативным, чтобы по нему можно было судить о содержании статьи. Резюме должно отражать цели и задачи исследования, материал и методы, основные результаты (в том числе с цифровыми показателями) и выводы. Все аббревиатуры в резюме нужно раскрывать (несмотря на то, что они были раскрыты в основном тексте статьи). Под резюме после обозначения «ключевые слова» помещают от 3 до 10 ключевых слов или словосочетаний.

4. Сведения об авторах.

На отдельной странице нужно указать фамилию, полное имя, отчество, место работы, должность, звание, полный адрес организации (кафедры), телефоны для оперативной связи и E-mail (при наличии) каждого автора. Для удобства на этой же странице указывается название статьи.

5. Требования к иллюстрациям.

• Таблицы, диаграммы, рисунки и фотографии помещаются в текст статьи с соответствующими названиями (подрисуночными подписями), нумерацией и обозначениями. Данные, представленные в таблицах, не должны дублировать данные рисунков и текста, и наоборот.

• Иллюстрации публикуются в черно-белом варианте. Однако возможно их цветное исполнение по согласованию с редакцией. Рисунки должны быть четкими, фотографии – контрастными.

• Дополнительно фотографии, отпечатанные на фотобумаге размером 10×15 см, представляются в 2-х экземплярах. На обороте каждой иллюстрации простым карандашом без нажима указывается ФИО первого автора, название статьи, номер рисунка, верх и низ обозначаются словами «верх» и «низ» в соответствующих местах.

• Кроме того, на CD-R(W) записывается электронный вариант фотографий (с обязательной подписью и указанием номера рисунка) отдельными файлами в формате TIFF (расширение для PC - *.tif) или JPEG с минимальной компрессией (расширение *.jpg) в натуральную величину с расширением 300 dpi.

6. На CD-R(W) записывается электронная версия статьи (идентичная печатной) в формате rtf (название файла – фамилия первого автора), а также фотографии отдельными файлами.

✓ Редакция оставляет за собой право на сокращение и редактирование присланных статей.

✓ Статьи, оформленные не в соответствии с настоящими требованиями, рассматриваться не будут, присланные рукописи не возвращаются.

✓ Датой поступления статьи в редакцию считается дата поступления и регистрации в редакции печатной версии окончательного авторского оригинала с учетом всех внесенных изменений по замечаниям научного редактора.

✓ В одном номере публикуется не более двух статей одного автора.

✓ Стоимость публикации составляет 500 рублей за каждую полную (неполную) страницу текста формата А4. Оплата за статью производится после положительного решения редакционной коллегии и уведомления авторов со стороны редакции.

✓ На страницах журнала предполагается размещение информации о медицинских и оздоровительных организациях, сведений о лекарственных препаратах, изделиях медицинской техники.

✓ Плата с аспирантов за публикацию рукописей не взимается.

✓ *С примерами оформления статей и списка литературы (References) можно ознакомиться на сайте <http://www.mvb-bsmu.ru>*

Лицензия № 0177 от 10.06.96 г.
Дата выхода 25.02.2021 г.
Бумага офсетная. Отпечатано на ризографе с оригинал-макета.
Формат 60×84 ¹/₈. Усл.-печ. л. 16,39. Тираж 500 экз. Заказ № 28.

450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3
ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России